

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Etienne CHEBAT

Né à Alger, le 4 février 1900

DEUX OBSERVATIONS
D'ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES
à la suite d'injections de Sérums antitétaniques

Président : M. le Professeur LÉCÈNE

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Dipôme d'Etat)

PAR

Etienne CHATBAT

Né à Alger, le 4 février 1900

DEUX OBSERVATIONS

D'ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES

à la suite d'injections de Sérums antitétaniques

Président : M. le Professeur LÉCÈNE

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1926

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.	
Physiologie	ROGER.	
Physique médicale	STROHL.	
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.	
Bactériologie	LEMIERRE.	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.	
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.	
Pathologie médicale	SICARD.	
Pathologie chirurgicale	LECENE.	
Anatomie pathologique	ROUSSY.	
Histologie	PRENANT.	
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.	
Thérapeutique	CARNOT.	
Hygiène	Léon BERNARD.	
Médecine légale	BALTHAZARD.	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.	
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.	
Clinique médicale	}	GILBERT.
		BEZANÇON
		ACHARD.
		WIDAL.
		MARFAN.
		NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance		H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants		JEANSELME.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		TEISSIER.
Clinique des maladies du système nerveux		
Clinique des maladies infectieuses		
Clinique chirurgicale	}	DELBET.
		HARTMANN.
		LEJARS.
		GOSSET.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		LEGUEU.
Clinique d'accouchements	}	COUVELAIRE.
		BRINDEAU.
Clinique gynécologique		JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale		OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique		VAQUEZ.
Clinique thérapeutique chirurgicale		SEBILEAU.
Clinique propédeutique		DUVAL.
Professeur sans chaire		SERGENT.
		ROUVIÈRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	HOVELACQUE . .	Anatomie.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	JOYEUX	Parasitologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LABBE (Henri) . .	Chimie biologique.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LE LORIER	Obstétrique.
BINET	Physiologie.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
BLANCHETIERE . .	Chimie biologique.	N...	Pathologie médicale.
BRANCA	Histologie.	LEVY-SOLAL . . .	Obstétrique.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
N...	Pharmacologie et matière médicale.	LIAN	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.	METZGER	Obstétrique.
CHIRAY	Pathologie médicale.	MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
CLERC		MONDOR	
DEBRE	Hygiène.	MOURE	Histologie.
I. de JONG	Anatomie pathologique.	MULON	
DUVOIR	Médecine légale.	PHILIBERT	Bactériologie.
ECALLE	Obstétrique.	RIBIÈRE	Pathologie médicale.
FIESSINGER	Pathologie médicale.	RICHTER Fils . . .	Physiologie.
FOIX		TANON	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HARVIER	Pathologie médicale.	VELTER	Ophthalmologie.
HEITZ-BOYER . . .	Urologie.	VERNE	Histologie.
		VILLARET	Pathologie médicale.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		M.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.	RETTERER	Histologie.
GUENIOT	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY	{	LERI	{
CHEVASSU		LÉPER	
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LEREBOULLET .	Clinique médicale in-	N	Clinique médicale.
fantile.		SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE agrégé	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉCÈNE

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE
DE LA FACULTÉ DE PARIS

*Qui nous a inspiré le
sujet de notre thèse et qui
nous fait l'honneur d'en
accepter la présidence.*

*Hommage de notre vive
reconnaissance.*

A MES JUGES

INTRODUCTION

Pendant la guerre, et dans les années qui ont immédiatement suivi la guerre, les divers Congrès de Chirurgie ont, grâce à la terrible expérience, fixé, une fois pour toutes les indications formelles du sérum antitétanique et reconnu qu'il ne devait y avoir aucune contre-indication devant le risque ou l'imminence d'un danger de tétanos. Les chirurgiens et les médecins qui, dans les formations sanitaires de la zone des armées ou de l'intérieur, avaient pratiqué, sur une vaste échelle, la sérothérapie antitétanique préventive et curative, étaient unanimes à reconnaître la rareté des accidents sérieux consécutifs aux injections ou aux réinjections.

Cependant, ces cas rares existent; et la récente communication de Deroide (de Calais), au sujet d'une mort subite à la suite d'une primo-injection de sérum antitétanique, donne un regain d'actualité à la question. Certes, il ne s'agit pas de savoir s'il faut ou non employer dorénavant le sérum antitétanique dans tel cas suspect ou chez des sujets injectés antérieurement. Cette question-là est définitivement résolue, dans le sens que,

déjà, en 1915, Martin indiquait dans son rapport sur les réinjections sériques.

Une règle doit être appliquée, non seulement au sérum antitétanique, mais à tous les sérums thérapeutiques quels qu'ils soient : la sérumphobie est et doit être bien morte. La question est précisément de ne pas la faire revivre à l'occasion d'incidents comme ceux que nous étudions dans ce travail et qui, pour être très exceptionnellement mortels, n'offrent pas moins un aspect souvent dramatique, qui impressionne pour longtemps le malade, son entourage et son médecin.

La question est de trouver les moyens les plus susceptibles de prévenir les accidents sériques ou de les atténuer quand ils surviennent; car rien n'est plus embarrassant pour le praticien que de lutter à la fois contre une diphtérie grave, une méningite cérébro-spinale, ou un tétanos grave et contre des accidents sinon imprévus, du moins pouvant le faire hésiter dans l'emploi d'une thérapeutique efficace.

*
*
*

M. le Professeur Lécène, qui nous a inspiré ce travail, a bien voulu nous confier deux observations inédites relatant des accidents anaphylactiques survenus à la suite de réinjections de sérum antitétanique et possédant les caractères communs de *précocité d'apparition, de gravité, d'évolution rapide, donc de rareté*.

Certains auteurs trouvent que le sérum antitétanique doit être plus souvent mis en cause que les autres sérums thérapeutiques dans ce genre de méfaits.

Nous avons donc recherché des cas analogues et, n'ayant pas trouvé de différence notable entre les accidents sériques, à caractères cliniques tels que nous venons de les indiquer, dus aux réinjections de différents sérums, nous avons, à côté de quelques observations ayant trait au sérum antitétanique, rapporté des cas observés à la suite des réinjections des sérums les plus divers (antidiphtérique, antiméningococcique, antituberculeux, etc.).

L'expérience de la sérothérapie antitétanique s'est surtout enrichie pendant et depuis la guerre; mais, depuis longtemps, la sérothérapie antidiphtérique, la sérothérapie antituberculeuse avaient été à l'ordre du jour, — elles le sont encore. Aussi, avons-nous puisé chez les pédiatres, chez ceux des physiologistes pratiquant le sérum antituberculeux, d'amples renseignements.

Ainsi le problème s'élève, et l'on comprend que des investigations expérimentales et cliniques surgissent des déductions s'appliquant à la sérothérapie en général.

* * *

Les accidents que nous étudions, bien situés comme forme clinique grave des accidents sériques ou de la « maladie sérique », sont, avons-nous dit, d'ordre anaphylactique.

La séro-anaphylaxie, comme l'anaphylaxie tout court, connut une certaine vogue; mais la sérumphobie créa un courant contraire : on alla jusqu'à nier la

séro-anaphylaxie humaine. Il fallait, à certains auteurs, des cas en tous points identiques à l'expérience de Richet et Portier pour que l'on pût parler d'anaphylaxie. Et les cas présentés comme anaphylactiques étaient tournés et retournés pas une critique implacable. H. Bouquet, rassemblant les sceptiques, déclarait, pour son propre compte, que l'anaphylaxie avait bon dos.

N'ayant, en cette matière, aucune expérience, nous nous sommes borné à constater, à rapprocher des observations d'accidents anaphylactiques, les uns indiscutables, les autres plus discutés...

*
* *

Nous avons divisé notre travail en quatre parties.

La première comprend les deux observations inédites. La deuxième comprend d'abord un rapide résumé des résultats de l'expérimentation en matière d'anaphylaxie, puis une étude de la séro-anaphylaxie en clinique humaine où nous avons insisté sur les étapes depuis les travaux de Richet et Portier jusqu'à la notion de séro-anaphylaxie humaine, sur les statistiques des pédiatres, des chirurgiens, des physiologistes, concernant la rareté des accidents séro-anaphylactiques, sur l'étude clinique des accidents sériques, parmi ces derniers les accidents immédiats ou très précoces, généraux et plus ou moins graves, d'ordinaire d'ordre anaphylactique, ont spécialement retenu notre attention.

Dans une troisième partie, nous rapportons des ob-

servations d'accidents analogues à la suite de réinjections de sérum antitétanique, puis des observations de cas analogues obtenus avec d'autres sérums, puis des observations d'accidents graves et de morts subites. En dernier lieu, nous avons cru bon de rapporter trois observations de cas que MM. Péhu et Durand appellent accidents séro-toxiques.

La quatrième partie concerne la prophylaxie et la thérapeutique des accidents sériques et surtout de ceux consécutifs aux réinjections sériques.

Nous terminons par les conclusions, suivies d'une bibliographie.

OBSERVATIONS (personnelles)

Observation I.

(Inédite; Service de M. le professeur Lécène, à l'Hôpital Saint-Louis).

M. X..., âgé de 37 ans, charretier, d'une bonne santé habituelle, est mordu par son cheval, au niveau de l'avant-bras gauche, le 26 janvier 1921, à 9 heures du matin.

Le blessé est transporté à l'hôpital Andral. On lui fait un pansement, et on lui injecte, en une seule fois, sous la peau, 10 centimètres cubes de sérum antitétanique, à 9 heures et demie du matin. Comme la blessure est, en somme, légère, on renvoie le blessé chez lui.

A 10 heures et demie, soit une heure après l'injection de sérum antitétanique, le blessé, qui rentrait à pied chez lui, est pris de vertiges avec sensation de syncope imminente; il tombe dans la rue; on l'amène immédiatement à l'hôpital Saint-Louis.

A son entrée, on constate des signes de collapsus graves, cyanose de la face, état syncopal, pouls à 120, faible, la température rectale est à 40°. Quand le blessé est couché, on constate qu'il est couvert d'une éruption typique d'urticaire au niveau du tronc et de la racine des membres.

On fait ingérer au blessé, un verre d'une solution de chlorate de calcium (4 grammes $\frac{1}{2}$) et des boissons abondantes dans le reste de la journée.

Le lendemain, 27 janvier, au matin, la température est retombée à 37° et le pouls à 90. Le blessé se sent mieux; il a cependant mal dormi et les placards d'urticaire existent encore, très développés.

Le soir, la température rectale est encore à 37° et le pouls à 90; le blessé se sent beaucoup mieux.

Le surlendemain, 28 janvier, au matin, la température rectale s'élève de nouveau à 39°, le pouls à 100. Les placards d'urticaire sont encore très marqués, mais ils s'effacent dans la journée. Le soir, température à 37°, pouls à 80.

A partir de ce moment, le blessé ne présente plus aucun accident et il guérit simplement de la blessure de l'avant-bras.

Pendant la guerre, ce blessé avait reçu trois fois, en 1915, en 1916 et en 1918, une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique, à l'occasion de blessures de guerre peu graves. Il n'avait jamais présenté d'accidents sériques notables sauf une fois, en 1918, des placards d'urticaire, huit jours après une injection de sérum antitétanique.

Observation II.

(*Inédite*; due à M. le professeur Lécène).

M. X..., âgé de 35 ans; très bien portant. Le 7 octobre 1923, M. X., montant à cheval, au Bois de Boulogne, est renversé par son cheval. Il ne perd pas connaissance, mais une douleur vive au niveau de la racine de la cuisse droite. Il se relève difficilement, mais peut faire quelques pas.

Amené à une clinique, une heure après l'accident, le blessé est examiné : écorchures de la face, au niveau du nez en particulier; douleur très vive à la pression sur la branche ischio-pubienne droite; pas de troubles de la miction; urines claires; pas de douleurs thoraciques ni abdominales.

On fait le diagnostic de fracture de la branche ischio-

pubienne droite sans déplacement. Ce diagnostic est confirmé par l'apparition progressive d'une ecchymose au niveau des adducteurs, à droite, et par la radiographie faite le surlendemain.

Le dimanche matin, 10 octobre, on pratique, par excès de prudence, à cause des écorchures de la face, une injection sous-cutanée de sérum antitétanique de 10 centimètres cubes, injection faite en une seule fois.

Dans l'après-midi, le blessé se sent très mal à l'aise; il est gêné pour respirer; sa température rectale s'élève à 39°, son pouls à 110. L'auscultation montre des râles fixes qui remplissent les deux poumons; une expectoration abondante et rosée confirme le diagnostic d'œdème pulmonaire aigu.

On fait une injection sous-cutanée de XX gouttes d'adrénaline diluées dans 20 centimètres cube de sérum salé. La température rectale se maintient à 39° pendant trente-six heures; puis les accidents pulmonaires cèdent progressivement et, au bout de deux jours, ils ont disparu.

A ce moment, survient une éruption étendue d'urticaire au niveau du tronc. Cette éruption dure 48 heures.

Le blessé guérit ensuite simplement et commence à se lever et à marcher au bout de trois semaines. Pendant la guerre, en 1917, le blessé avait reçu une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique, après une blessure de guerre du membre supérieur; il n'y avait pas eu d'accidents sériques à ce moment.

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

En montrant que, si on injecte à un chien, à dose non mortelle, un poison extrait des tentacules d'actinie, son état n'est pas modifié, et si, quelques jours après, ce chien subit une nouvelle injection du même poison à dose bien plus faible, assez faible pour laisser insensible un chien témoin, l'animal meurt, *Ch. Richet et Portier* ont découvert l'*anaphylaxie* : une première injection, qui a reçu le nom d'injection *préparante*, a sensibilisé l'organisme du chien au poison actinien, la deuxième injection est l'injection *déchaînante*.

Divers expérimentateurs ont, dans la suite, montré que non seulement le poison des actinies mais également d'autres substances albuminoïdes, provenant d'une espèce différente de celle de l'animal traité, albuminoïdes du sang, du lait, du blanc d'œuf, des cellules, de microbes et des protéines végétales diverses, avaient cette propriété sensibilisante. En particulier, *Théobald Smith* remarqua que les animaux qui ont reçu de faibles doses de sérum présentent des accidents graves si, dans un délai d'au moins douze jours, on leur réinjecte du sérum de la même espèce animale ; les troubles ha-

bituellement constatés étaient de la dyspnée, de la toux, de l'excitation, des convulsions, des émissions de matières fécales et d'urine, de la paralysie avec arrêt de respiration pouvant être suivie de mort. Cet ensemble de troubles, le *choc anaphylactique*, était d'autant plus marqué que la voie employée pour la réinjection conduisait la substance plus rapidement dans la circulation, comme les voies intraveineuse et intracérébrale.

De son côté, *Arthus*, le premier, décrivit parmi les accidents de réinjection sérique des symptômes locaux auxquels Marfan a donné le nom de *phénomène d'Arthus*. Si, à un animal qui a reçu une injection préparante de sérum de cheval, on injecte, quinze jours ou un mois après, une dose minime de sérum de cheval au même endroit, il se produit rapidement, au point d'injection, une induration inflammatoire pouvant aboutir à la formation d'une escarre. C'est un symptôme d'anaphylaxie locale. *Arthus* constatait en outre que, si on injectait ensuite du sérum dans le péritoine ou dans la veine, l'animal pouvait présenter des troubles graves tels que de la dyspnée, des convulsions, de la diarrhée, susceptibles parfois d'entraîner la mort.

L'expérimentation a montré, en outre, la spécificité des phénomènes d'anaphylaxie : seul l'antigène qui a créé la sensibilisation peut la manifester par la 2^e injection. L'antigène est, en l'espèce, le sérum de cheval (véhicule nécessaire de l'antitoxine, à moins qu'on arrive un jour à « isoler » l'antitoxine). Au contraire, les

symptômes par lesquels se manifeste l'état anaphylactique sont toujours sensiblement les mêmes quelque soit l'antigène mis en cause. Si la substance employée est toxique on peut avoir deux ordres de phénomènes absolument distincts, les symptômes anaphylactiques et les phénomènes toxiques. Lorsqu'on administre à un même sujet simultanément plusieurs antigènes, il acquiert une hypersensibilité pour chacun des antigènes injectés, et chacun d'eux peut séparément produire le choc anaphylactique par une injection déchaî-nante. Une femelle sensibilisée transmet cette sensibilité à sa progéniture.

L'ANAPHYLAXIE SÉRIQUE EN CLINIQUE HUMAINE

I. — Historique. — Statistiques.

En 1894, Roux, Martin et Chailloux ont décrit les accidents éruptifs et généraux d'origine sérique, en ont établi l'individualité.

En 1903, Von Pirquet et Schick, dans un mémoire qu'ils intitulent *Maladie du sérum*, étudient spécialement l'influence de l'intervalle entre les injections, la différence entre les injections et les réinjections. Voici, du point de vue qui nous intéresse dans ce travail, un résumé qu'en donnent MM. Péhu et Durand.

« Si, chez un sujet soumis antérieurement à la sérothérapie, on pratique une ou des injections secondes de sérum, la réaction de l'organisme humain est modifiée. Le temps d'incubation ordinairement observé dans la maladie du sérum est raccourci. L'individu est hypersensibilisé.

Si, entre la première et la seconde série, s'est écoulé un intervalle de 3 semaines environ, les phénomènes observés dans la deuxième série d'injections se caractérisent de la façon que voici :

1° Envisagés au point de vue purement objectif, les signes peuvent être distingués en deux grandes variétés : *a*) phénomènes locaux : rougeur, gonflement, œdème, exanthèmes divers, particulièrement urticariens pouvant aller parfois jusqu'à la suffusion sanguine et à la nécrose, au sphacèle ou à la gangrène; *b*) phénomènes généraux analogues à ceux des injections premières, accompagnés de modifications de la crise sanguine, en particulier, leucopénie.

2° Si l'on considère, au point de vue de la chronologie de leur apparition, les manifestations locales ou générales, on peut établir des variétés. Il existe, en effet : *a*) des réactions immédiates, survenant dans les premières 24 heures; *b*) des réactions accélérées qui, elles, sont observées du 4^e au 7^e jour après l'injection seconde.

3° Enfin Picquet et Schick relèvent que les réactions locales et générales peuvent être immédiates ou accélérées, suivant la date de l'injection première.

Ils établissent ainsi trois modalités de réactions, en admettant toutefois que la distinction n'est pas absolue, que, dans certains cas, on observe des exceptions à ces règles : *a*) quand, entre les deux séries d'injections existe un intervalle de 12 à 40 jours, on voit apparaître une réaction immédiate; *b*) si les injections secondes sont séparées des injections premières par un intervalle de 1 mois et demi à 6 mois, on observe une réaction immédiate et une réaction accélérée; *c*) après 6 mois, on note seulement des réactions accélérées ».

Depuis cette époque, les travaux entrepris sur la ques-

tion sont extrêmement nombreux. Des pédiatres surtout, dans l'emploi si fréquent du sérum antidiphtérique, trouvent une ample matière à expérience : Marfan et ses élèves décrivent, à la suite des réinjections, des réactions différentes de celles des premières injections et présentant ce triple caractère : fréquence, précocité et intensité plus grandes; les premiers ils emploient le terme de *séro-anaphylaxie humaine* et ils reconnaissent dès ce moment là que, dans ces réactions, les accidents d'anaphylaxie ne sont ni constants, ni redoutables.

En 1910 et en 1912, à deux congrès de Médecine, la question de la séro-anaphylaxie est longuement traitée et discutée.

Parmi les nombreuses publications, citons celles de Doerr (Vienne, 1909), d'Armand Delille (1910), de Ch. Richet, de Martin (1915), et celle de Netter (1916) où sont étudiés en détail les accidents causés par des réinjections préventives de sérum antidiphtérique et où la fréquence et la nature des accidents anaphylactiques est affirmée, affirmée aussi la rareté d'accidents anaphylactiques graves.

L'abondance des publications pouvait faire naître chez les praticiens une certaine méfiance, des hésitations dans l'emploi des sérums thérapeutiques; cela n'a pas manqué de se produire; à cette réaction devait répondre une autre réaction. Comby, qui fut parmi les plus énergiques à combattre la crainte de l'anaphylaxie

alla jusqu'à nier l'anaphylaxie en clinique, demandant que celle-ci ne sortît pas du laboratoire.

D'autres auteurs, la presque unanimité, tout en reconnaissant l'existence clinique de l'anaphylaxie sérique recommandaient avec juste raison de n'en pas tenir compte dans tous les cas où la prophylaxie, individuelle ou collective, et la thérapeutique commandaient l'injection.

L'erreur de certains médecins, pour lesquels le terme d'anaphylaxie comporte une gravité particulière, vient du fait qu'on a établi, à tort, une analogie trop étroite entre les grands phénomènes d'ordre anaphylactique constatés chez l'animal et les accidents proprement sériques.

Nous verrons, dans une rapide description clinique, que la nature des accidents généraux, à allure plus ou moins grave, immédiats ou très précoces, de courte durée, est pourtant la même que celle des phénomènes à allure de choc survenant lors de la 2^e injection de sérum chez les cobayes sensibilisés par une première inoculation.

« Primitivement, écrit Laumonier en 1923, on distinguait soigneusement les accidents consécutifs à une première injection sérique de ceux qui suivaient les injections ultérieures, fussent-elles très rapprochées. Aujourd'hui cette distinction tend quelque peu à s'effacer non seulement parce que les accidents de 1^{re} inoculation sont rares, mais encore parce qu'on s'efforce de les rattacher comme ceux des injections dites déchai-

nantes, à des phénomènes d'anaphylaxie ». En effet en 1920, dans une « nosographie de la séro-anaphylaxie humaine » et dans une étude importante résumant des « Recherches cliniques sur les phénomènes observés dans les réinjections sériques », parues dans les *Annales de Médecine*, Péhu et Durand affirment que l'étude des phénomènes à allure variable observés lors des réinjections sériques montre pour plusieurs d'entre eux une similitude assez complète entre ce que l'on observe chez l'animal et ce qui est relevé chez l'homme. « D'autre part, ajoutent-ils, il est rationnel d'admettre que ces phénomènes sont la traduction objective de ce fait que, après la période d'incubation nécessaire, et suffisante, l'organisme présente lors de l'introduction de la substance étrangère une sensibilité accrue. N'est-ce pas précisément la caractéristique essentielle de l'anaphylaxie ou mieux de l'état anaphylactique ? »

Cette opinion est nettement confirmée par Courmont (*Nouveau Traité de Médecine*, 1922) : Le choc typique est caractérisé par son apparition immédiate, par ses phénomènes circulatoires, respiratoires, nerveux et sécrétoires, par sa gravité pouvant aller jusqu'à la mort, par le fait qu'il est produit par une réinjection succédant à une injection antérieure généralement éloignée de plus de 10 jours. Le tableau étant presque le même chez le cobaye (anaphylaxie expérimentale au sérum) et chez l'homme, la pathogénie est celle du choc anaphylactique en général. Si le malade se rétablit, une injection ultérieure peut être faite sans accident.

car le sujet est alors désanaphylactisé comme dans les expériences sur l'animal ayant résisté au choc ». Et le même auteur se demande si Von Picquet et Netter, suivis d'ailleurs par beaucoup d'autres, n'ont pas raison de considérer les accidents tardifs d'une injection première et les accidents variables, immédiats ou non, des réinjections, comme étant du même ordre : « Chez certains sujets, les accidents tardifs, accélérés, immédiats, locaux et généraux, et même le choc plus ou moins accusé, se succèdent, se juxtaposent après une même réinjection. Il n'est donc pas illégitime, tout en conservant les cadres cliniques et étiologiques des accidents sériques, en classant tout à fait à part les accidents immédiats par choc anaphylactique proprement dit, puis les accidents locaux comparables au phénomène d'Arthus, de rapprocher les autres accidents sériques des phénomènes anaphylactiques ou de sensibilisation ».

En 1923, Courmont reconnaît que les véritables accidents anaphylactiques comparables à ceux constatés chez l'animal, et suivis de mort, sont une véritable exception chez l'homme.

C'est en effet l'avis des auteurs compétents, et nous ne croyons pas inutile de faire appel à leur expérience et à leurs chiffres.

D'après Lamson (Boston), Rosenau et Anderson avaient, en 1906, réunis 19 cas de mort « imputable » à la sérothérapie. Park, en 1913, comptait un cas de

mort pour 70.000 sujets injectés (statistique portant sur 350.000 sujets).

Nemmsen, en 1913, réunissant 1002 observations de réinjections de sérum antidiphtérique affirme que le danger d'anaphylaxie après des injections répétées de sérum est bien moindre que le danger de l'abandon de la thérapeutique dans le cas où elle est nécessaire.

Martin et Darré, en 1912, rapportent que sur 1.400 observations, 83 avaient reçu une 1^{re} injection de sérum depuis plusieurs semaines, plusieurs mois ou plusieurs années auparavant; 43 présentèrent des accidents, dont 8 eurent des accidents locaux immédiats, mais aucun ne présenta d'accidents généraux immédiats.

Netter, en 1916, compte seulement 2 décès, prouvés par injections sériques sur plusieurs centaines de mille injections.

« J'aime à répéter, écrit Lereboullet en 1923, que depuis 25 ans que fonctionne le pavillon de la diphtérie des Enfants-Malades, sur des millions d'injections faites chaque année, on compte à peine cinq accidents graves, dont aucun ne fut mortel. La sérumphobie si pernicieuse au traitement de la diphtérie ne devrait donc pas intervenir ».

Dans le monde entier, d'après L. Ramond, les cas publiés de mort par injection sérique sont au nombre de 20 pour plus de 10 millions d'inoculations de sérums.

Certes, la plupart ne précisent pas le chiffre des réinjections, ni celui des accidents généraux immédiats; mais on peut admettre que dans ces statistiques si

importantes sont compris plusieurs dizaines sinon plusieurs centaines de cas de réinjection; et même si la somme des plus mauvais résultats est rapportée à l'anaphylaxie, ces chiffres sont peu décourageants.

Pendant la guerre, l'emploi du sérum antitétanique fut aussi généralisé, et si beaucoup de chirurgiens apportent sur le sérum antitétanique les mêmes appréciations générales qu'on vient de voir, certains donnent des chiffres précis au sujet desquels ne s'égare pas l'imagination. Le 10 mai 1914, *Silhol*, rapporte à la Société de Chirurgie, le cas de 85 blessés qui, tous, avaient reçu antérieurement du sérum depuis plus de 15 jours; il les réinjecta le même jour et examina chez eux toutes les réactions consécutives: un seul l'inquiéta (obs. IV); trois, après avoir eu des accidents généralisés immédiats, sans aucune gravité, récidivèrent cinq jours après. Aucun de ces réinjectés ne mourut, dix-neuf présentèrent des « incidents désagréables ».

Dans une séance ultérieure, en juin 1917, *Fredel* rapporte les résultats de Dumas (Lyon) qui a réinjecté 356 sujets; aucune des réinjections n'a provoqué de phénomènes inquiétants; il rapporte en outre 50 cas personnels de réinjections n'ayant entraîné aucun phénomène anaphylactique, pas même le phénomène d'Arthus, sauf un seul (obs. III) qui se termina heureusement. De même, *Drouel*, dans sa thèse (1919), rapportant de nombreuses observations d'accidents sériques au cours d'injections de sérum antitétanique chez les soldats, ne cite qu'un seul cas semblable à ceux que nous étudions.

De leur côté, des phtysiologues comme Stéphani, Jousset, affirment que la proportion d'accidents est infime. « On peut hardiment avancer que cette proportion est certainement inférieure au bilan funèbre de beaucoup d'autres médicaments actifs tels qu'opium, belladone, mercure, etc. que personne ne songerait à abandonner. Alors, pourquoi tout ce bruit ? » (Jousset). Gausse et Gueit rapportent que sur 40 cas de tuberculeux traités par des injections successives de sérum antituberculeux de Marmorek, avec toutes précautions prises, un seul a paru déterminer des accidents cardio-nerveux plus sérieux mais non inquiétants.

II. — Etude clinique.

Actuellement, les auteurs décrivent « la maladie sérique » (die serumkranskheit de V. Picquet et Schik) ou les « accidents sériques » englobant sous l'une ou l'autre appellation des accidents parfois dissemblables. Mais, indépendamment des théories pathogéniques, parfois compliquées, la communauté de cause et de phénomènes fait apparaître une certaine unité nosographique. Aussi, décrivons-nous, rapidement, les accidents sériques en général en insistant sur une des formes cliniques qui nous intéresse : les accidents généraux, immédiats ou très précoces, d'allure plus ou moins grave, dus spécialement aux réinjections de sérum, et d'ordre anaphylactique.

Au point de vue étiologique, les sérums frais et non

chauffés, comme ils sont employés en Allemagne, donnent plus d'accidents que ceux, vieillis et chauffés, seuls utilisés en France. D'autre part, la nature antitoxique des sérums semble avoir quelque influence; c'est ainsi que le sérum antitétanique, le sérum antituberculeux de Marmorek sont plus nocifs que les sérums antidiphtérique et antivenimeux, tous tirés du cheval. Certains sérums antidiphtériques, tirés de la chèvre, et le sérum anticharbonneux tiré du mouton, injectés suffisamment longtemps après un sérum équin n'ont pas empêché l'*anaphylaxie croisée* (Pehu et Durand) de se produire. On a observé pareille chose en pratiquant l'autohémothérapie, c'est l'auto-anaphylaxie sérique de Widal, Abrami et Brissaud.

La *voie d'introduction* n'est pas sans importance; la plus dangereuse est la voie intraveineuse, la plus bénigne est la voie rectale; peu redoutable est la voie sous-cutanée, la plus employée.

La *dose* semblait ne pas intervenir. Des auteurs comme Mouriquaud se demandent si la pratique des doses massives n'est pas responsable des accidents sériques plus fréquents pendant ces dernières années.

La notion de *terrain* est extrêmement importante et admise par tous. Nous y insisterons au chapitre de la prophylaxie des accidents sériques. Disons de suite que les tares morbides et l'asthme sont très redoutables, particulièrement chez les enfants.

La tuberculose, de l'avis de certains physiologues ne créerait pas un terrain particulièrement favorable

à l'éclosion des accidents. Dans certaines familles apparaissent très facilement l'asthme, la migraine, l'urticaire; cette notion permettrait d'admettre que dans certains cas l'anaphylaxie soit héréditaire et expliquerait les cas de primo-injection à caractère déchaînant sans qu'il y ait eu de sensibilisation antérieure possible.

Au point de vue *symptomatique*, on classe les accidents en locaux ou généraux, ou, d'après leur date d'apparition, en accidents immédiats, précoces (avant le 5^e jour), ou tardifs (du 10^e au 15^e jour).

Le début est soudain, brutal. A la période d'état, on note trois manifestations principales : a) les *accidents cutanés* (érythème urticarien, exanthème, œdème); b) des *sympômes généraux*; c) des *arthralgies*; d) des *adénites*, parfois de l'albuminurie, de la diarrhée, de la myalgie, de la polynévrite post-sérothérapique. L'évolution commune conduit à la guérison complète en 3 à 8 jours; les rechutes sont fréquentes.

Parmi les *formes cliniques*, il en est de frustes, *mono-symptomatiques*, simplement fébriles, ou arthralgiques, ou éruptives (à caractère urticarien, érythémateux simple ou morbilliforme); il en est aussi de *graves*, comme en voit souvent en Allemagne et bien décrites par V. Picquet et Schick qui ont divisés ces accidents en 4 périodes : une incubation d'une durée de 8 à 12 jours; une période d'invasion manifestée par la rougeur de la peau au niveau de la piqûre et la tuméfaction des ganglions correspondants ; une période d'état caractérisée par l'extension de l'exanthème, par la fièvre

(39°), par des douleurs articulaires se localisant souvent aux pieds, aux mains et aux poignets, par des œdèmes, de la face et des membres inférieurs, par de l'albuminurie constante, de la rétention uréo-chlorurée, de la céphalée, et tantôt de l'adynamie, tantôt de l'agitation et parfois des réactions méningées. Des modifications sanguines importantes apparaissent, comme la diminution notable de la pression et une légère leucocytose suivie de leucopénie surtout polynucléaire. Enfin la quatrième période survient, au bout de quelques jours, dans laquelle tous les accidents s'atténuent, mais ils laissent après eux un mauvais état général, de l'adynamie et de l'amaigrissement.

Il faut noter aussi certaines formes en rapport avec le *mode d'introduction du sérum*, la plus fréquente est celle occasionnée par l'emploi du sérum antiméningococcique ou, dans certains cas, du sérum antitétanique à titre curatif; c'est le syndrome de méningite sérique, comprenant de la céphalée, de la raideur de la nuque, le signe de Kernig, du délire parfois, des troubles cardiaques et respiratoires. En cas de réinjection de sérum, ce syndrome est aggravé par une agitation extrême, du délire, des convulsions ou de la prostration et de l'adynamie, un demi-coma, des paralysies, du stertor. On assiste dans ces cas à un véritable phénomène d'Arthus méningé, par anaphylaxie locale. La mort en est la fin habituelle.

Enfin, parmi les accidents sériques, ceux que nous étudions revêtent un type très particulier. Survenant le

plus souvent à la suite de réinjections (on appelle réinjection, l'injection de sérum pratiquée chez un sujet qui a déjà subi antérieurement une injection de sérum de la même origine animale) ils se différencient des accidents habituels, si fréquents, dus aux réinjections et ressemblent, nous l'avons dit, à ceux observés chez les cobayes anaphylactisés par une première inoculation.

Passons rapidement sur un ensemble particulier de symptômes locaux, pouvant apparaître au point de la piqure, qu'on a dénommés : *phénomène d'Arthus* ou d'*anaphylaxie locale*. Marfan et Lemaire, von Picquet et Schick, Péhu et Durand l'ont observé à plusieurs reprises chez des malades traités par la sérothérapie : la région injectée prend immédiatement un aspect de lymphangite œdémateuse ou même de pseudo-phlegmon en même temps qu'apparaissent une grosse réaction ganglionnaire de voisinage et une atteinte profonde de l'état général; les phénomènes sont parfois moins accentués, consistant en une rougeur et un aspect luisant de la peau, très douloureux au palper. Aviragnet et Hallé ont décrit le *phénomène d'Arthus gangréneux*, dans les cas, où, par suite de l'extension et de l'aggravation des phénomènes on peut assister à une nécrose étendue de la paroi abdominale. La mort s'ensuivit dans quatre cas relatés par ces auteurs.

Quant aux accidents généraux, immédiats ou très précoces plus ou moins graves, d'ordre anaphylactique, qui sont décrits dans les deux observations de M. le Professeur Lécène, ainsi que dans celles que nous avons recher-

chées, ils n'ont point l'aspect clinique rigoureusement le même. Ce qui les rapproche les uns des autres c'est la brusquerie de leur apparition, leur évolution rapide, leur similitude avec les accidents anaphylactiques observés chez l'animal et il est exceptionnel d'en observer d'identiques à ceux-ci, d'aussi sévères. L'observation de Hallé et Bloch fait revivre l'expérimentation : le début par prurit, les chatouillements de la gorge, les mouvements du bras vers le cou, le balancement de la tête, l'urticaire géante transformant le corps en un seul élément urticarien, la dilatation pupillaire, la diminution de la pression artérielle allant jusqu'à l'absence de pouls, et enfin la diarrhée séreuse.

Von Picquet et Schick appelèrent « réaction immédiate » l'apparition de fièvre, d'exanthème et d'autres phénomènes généraux pendant les vingt-quatre premières heures. Péhu et Durand ont proposé de faire une place spéciale au cas où apparaissent, dès les premières minutes après l'injection, des phénomènes assimilables à un choc et siégeant principalement dans l'appareil cardio-vasculaire. Sans être aussi immédiats, les accidents du collapsus sont les plus fréquents. (Observations IV, VII, VIII, XI, XII, XIII, XIV). On note de la tachycardie (180 à 200 par minute), de la faiblesse et une amplitude très diminuée du pouls, parfois même la disparition du pouls radial; état syncopal fréquent.

En outre, un exanthème apparaît, non encore formé d'aucun élément nettement urticarien. Les œdèmes

cutanés peuvent apparaître brusquement (observations V, VI, VII, XIII). Au milieu d'une agitation incessante, d'un subcoma, surviennent des vomissements, de la diarrhée : ces derniers troubles digestifs peuvent être prépondérants (observations IV, VIII, XIV).

Au point de vue respiratoire c'est plutôt de la dyspnée, une expectoration blanchâtre, finement aérée, assimilée à une sialorrhée, de la toux. (L'observation V, la deuxième observation personnelle sont des exemples typiques d'œdème pulmonaire aigu si habituel aux accidents anaphylactiques). Netter insiste sur des manifestations particulières; respiration lente, stertoreuse, orthopnée ou apnée plus ou moins longue.

Ce tableau dure de deux à trois heures.

« Tandis que l'orage, disent Péhu et Durand, a été causé par une dose minime de sérum (1/2 à 1 cc.) au bout d'un temps assez court, on peut, sans difficulté aucune, injecter une quantité abondante de sérum (30 à 40 cent. cubes et plus). *On retrouve là une des caractéristiques du syndrome de l'anaphylaxie aiguë : invasion soudaine des phénomènes, déchaînée par de très petites doses; puis, quand le choc est dissipé, la réparation s'accomplit avec la plus grande facilité.* La tolérance de l'organisme est rétablie ». La mort, quand elle survient (elle est infiniment rare), est rapide, de quelques minutes à quelques heures après le début des réactions générales. (Observations XVIII, XIX).

Avec les injections intrarachidiennes, le phénomène prédominant est le coma; les convulsions s'observent

aussi, surtout chez l'enfant tant par la voie cutanée que par la voie intra-rachidienne.

Parfois ce collapsus, qui n'est en réalité qu'un choc anaphylactique avec intensité diminuée, peut être atténué; on note alors une sensation de malaise ou d'angoisse et tout rentre dans l'ordre. Au contraire, s'il est aggravé, ce peut être la mort subite, infiniment rare, avons-nous dit.

Dans le cas d'accidents moins immédiats, très précoces, les accidents cutanés associés sont fréquents, consistant en un érythème débutant au niveau de la piqûre, siégeant de préférence aux membres et au tronc, à topographie symétrique et se généralisant très fréquemment, plus ou moins prurigineux, en un œdème caractéristique aux pieds, aux mains, à la face, parfois en un épanthème dans les formes graves; les arthralgies, surtout fréquentes chez l'adulte, sont plus ou moins tardives; les adénites généralisées ou non, immédiates ou non, peuvent être parfois l'unique accident; nous citons une observation d'adénite généralisée imputable à l'anaphylaxie.

Pour Martin et Darré « les accidents immédiats sont très rares chez l'homme. Encore se terminent-ils favorablement dans l'immense majorité des cas. C'est dire combien s'observent rarement les cas mortels d'anaphylaxie chez l'homme lorsqu'on a recours aux injections sous-cutanées ».

Ces auteurs rapportent que sur 84 sujets qui avaient reçu une première injection de sérum depuis plusieurs

semaines, 43 présentèrent des accidents à la réinjection, 8 des accidents immédiats locaux, et aucun ne souffrit de phénomènes généraux immédiats.

On s'est demandé si les délais les plus longs entre deux injections ne suffisaient pas à mettre à l'abri du choc anaphylactique. Dans un cas de Lesné et Besset, le sujet qui mourut avait reçu sa première injection 5 ans auparavant; dans l'observation de Chastane et Gery, 10 ans s'étaient écoulés entre l'injection préparante et l'injection déchaînante. Dans les observations que nous rapportons, nous voyons des délais de 5 ans (Ionesco et Cracium, Courmont et Cordier), de 6 ans (Flandin), de 9 ans (A. Delille et H. Lemaire), et même de 19 ans (David et Williate). On peut donc pratiquement considérer que l'anaphylaxie est illimitée.

Au point de vue pathogénique, Briot et Dopter pensent qu'ils sont produits par les endotoxines libérées par la destruction des corps microbiens. Marfan, à la suite des expériences de Hamburger et Moro, invoque la précipitation du sérum par la toxine spécifique entraînant l'oblitération des capillaires d'où apparition de symptômes tels que éruptions, arthralgies. Cette explication est admise par un grand nombre d'auteurs parce qu'elle s'applique facilement aux accidents de réinjections sériques. Lumière, Kopaczewski invoquent la floculation qui se produit au contact de deux colloïdes hétérogènes et de signes électriques contraires. Widal et ses élèves rapportent tout à l'hémoclasie, ou mieux, à la colloïdoclasie, tenant dans sa dépendance

toutes les modifications sanguines et étant une réaction d'ordre colloïdal. Enfin, Buché et Hustin comparent le choc anaphylactique au choc vasotrophique et sécrétoire obtenu expérimentalement par l'action simultanée de substances d'effet contraire, la pilocarpine (excitant du système nerveux central) et l'atropine (inhibitrice à ce système et s'opposant aux processus anaphylactiques).

Pour Jousset, il faut distinguer deux sensibilités, l'une naturelle, l'autre acquise; celle-ci serait le choc anaphylactique. Quant à la première, elle serait la cause de la plupart des accidents graves ou mortels qui se produisent ou sont ébauchés dès une première injection de sérum, sans préparation antérieure, et sans qu'on puisse invoquer « l'hypothèse hautement fantaisiste d'une ingestion préalable de viande crue d'origine chevaline ».

Au point de vue diagnostique nous différencierons d'abord les accidents anaphylactiques des accidents sériques ordinaires. On sait que ces derniers sont souvent déterminés par une seule injection; qu'ils se déclarent non d'emblée, comme dans le choc, mais après une période d'incubation de plusieurs jours, en général de 12 jours environ dans les réactions tardives; que leur syndrome le plus classique (éruptions, arthralgies, fièvre) ressemble plutôt à une fièvre éruptive. Parmi les « réactions du premier quart d'heure », Péhu et Durand ont décrit, à côté des accidents anaphylactiques, des accidents séro-toxiques : érythèmes plus accentués, con-

fluents; symptômes généraux très marqués; arthralgies généralisées et très douloureuses, albumines; c'est en quelque sorte une augmentation d'intensité de tous les signes habituels des accidents sériques ordinaires, tardifs, de la « maladie du sérum ». Nous en rapportons, à la fin, trois observations de Péhu et Durand.

OBSERVATIONS D'ACCIDENTS GENERAUX IMMEDIATS OU TRÈS PRÉCOCES DUS A DES RÉINJECTIONS DE SÉRUM ANTITÉTANIQUE.

Observation I

A. David et P. Williatte. — Accidents graves de choc anaphylactique 19 ans après une injection première de sérum. (*Journal des Sciences médicales de Lille*, t. XLIII, n° 45, 8 novembre 1925, p. 341-351.)

L'un des auteurs est appelé une nuit, vers 4 heures du matin, auprès d'une jeune fille de 21 ans, pour une ménorragie qui date de 8 jours déjà, mais qui est devenue particulièrement abondante au cours de cette nuit.

En raison de l'urgence, il lui fait immédiatement une injection d'ergotine, une autre d'huile camphrée, enfin, quelques instants après, une injection sous-cutanée de 10 cent. cubes de sérum frais de cheval, en l'espèce sérum antitétanique qu'il a sous la main.

Moins d'une minute après cette dernière injection, éclatent des accidents anaphylactiques vraiment dramatiques. La malade pâlit subitement, s'affaisse en proie à une angoisse extrême, puis le facies devient livide et plombé, la gêne respiratoire est de plus en plus marquée, avec tirage sus-sternal et sifflement inspiratoire, le pouls s'accélère et devient misérable; au bout de 10 minutes, la perte de conscience est complète.

Pressée de questions, la mère finit par se rappeler que sa fille a reçu, 19 ans auparavant, une injection de sérum antidiphthérique pour une angine à bacilles de Lœffler.

On fait en toute hâte, à quelques minutes d'intervalle, deux injections intraveineuses de 1/2 cent. cubes d'une solution d'adrénaline au 1000^e; on fait en outre de l'huile camphrée intra-musculaire. Au bout de 45 minutes, une détente passagère se manifeste, mais, vers 11 h. 1/2 du matin, l'état s'aggrave derechef; la dyspnée et l'angoisse sont extrêmes, le pouls radial devient peu à peu imperceptible, des vomissements surviennent, incoercibles, puis de la diarrhée; il existe une éruption d'urticaire généralisée, presque confluyente; la dépression générale est extrême, avec manifestations syncopales fréquentes et inquiétantes. On décide de recourir à l'adrénaline à hautes doses (1 milligramme toutes les 3 heures sous la peau), à l'ouabaïne intraveineuse; on y ajoute des piqûres de caféine, d'huile camphrée. A la première injection d'adrénaline, la malade tombe en syncope et la mort paraît imminente : des flagellations à l'eau froide parviennent cependant à ranimer la patiente. Toute la nuit suivante se passe dans l'attente d'une issue fatale, puis, sous l'influence du traitement continué avec persévérance, le pouls redevient perceptible à la radiale, les vomissements font trêve.

Le surlendemain, la malade reprend conscience. Encore 48 heures, et l'urticaire commence à s'effacer. On peut administrer des liquides variés. La reprise de l'alimentation a d'ailleurs été très délicate et les forces ne sont revenues que fort lentement; la malade n'a pu quitter le lit avant le 15^e jour; elle était complètement rétablie 2 mois après son accident.

L'hémorragie utérine avait cessé peu à peu.

Observation II

J. Amberger. — Manifestations anaphylactiques après l'injection prophylactique sous-cutanée de sérum antitétan-

nique. (*Zentralblatt für Chirurgie*, t. XLIX, n° 44, 4 nov. 1922, p. 1609-1613.)

Les trois cas rapportés par l'auteur ont ceci de particulier qu'ils concernent trois personnes d'une même famille : l'auteur lui-même, son fils et son neveu. Dans les trois cas, une première injection de sérum antitétanique avait été faite sans incident à l'occasion d'une plaie de guerre ou de rue; puis, après un laps de temps qui fut de 18, 8 et 3 ans, en raison d'un nouveau traumatisme, on refit une nouvelle injection, suivie d'accidents anaphylactiques consistant en signes généraux, douleurs articulaires et éruption d'urticaire. Dans deux cas ils furent précoces, apparaissant *l'un après 24 heures, l'autre après 48 heures.*

Aucun des deux n'inspira de réelle inquiétude.

Observation III

Frédel. — Société de Chirurgie de Paris, 23 mai 1917, p. 1109.

Une jeune fille a le bout d'un doigt écrasé par un pied de table. Elle avait reçu deux ans auparavant une injection de sérum antidiphtérique. On injecta, quelques instants après la blessure, dix centimètres cubes de sérum antitétanique de l'Institut Pasteur, sous la peau.

Des accidents n'ont pas tardé à se produire : température, profonde atteinte de l'état général, manifestations articulaires. Accidents d'assez forte intensité, qui durèrent longtemps, mais qui eurent cependant une heureuse issue.

Observation IV

Silhol. — Société de Chirurgie de Paris, 10 mai 1917.

B... blessé le 23 octobre 1916, ayant reçu le jour même une

injection de sérum antitétanique est réinjecté le 15 janvier 1917. Une première injection de 1 cent. cube ne donne aucune réaction, et, trois heures après, deuxième injection de 10 cent. cubes de sérum antitétanique.

Une heure et demie après l'injection, apparaissent les symptômes suivants : démangeaisons sur tout le corps, placards rouges disséminés. Puis état de faiblesse, nausées, diarrhée, douleur épigastrique violente.

Durant deux heures, état stationnaire; pouls à peine perceptible à la radiale, 130 pulsations environ. Plusieurs vomissements et selles diarrhéiques pendant la nuit. (Injection de sérum physiologique, spartéine, huile camphrée, compresses chaudes sur l'épigastre, un peu de champagne.) Malgré tout, à plusieurs reprises, le pouls radial disparaît complètement.

Le 16 au matin, le malade est impressionnant : la figure est grippée, le pouls très difficilement perceptible, à 136. Nombreux vomissements. On le réchauffe le mieux possible; même médication que la veille. Le soir, amélioration, le pouls reparait. Urines rares, très chargées, ne contenant ni sucre ni albumine. Le malade repose un peu la nuit.

Le 17, disparition de la douleur épigastrique. Pouls bien frappé à 96. Lait. Urines claires.

Le 18, les placards ont presque complètement disparu et, le lendemain, tout est fini après une grande inquiétude.

Observation V

Ch. Flandin. — Accidents anaphylactiques déchainés par une injection de sérum antitétanique, six ans après une première injection inoffensive. — *XIII^e Congrès de Médecine*, 1912, p. 120.

Le 12 mai 1911, P., garçon d'amphithéâtre, vient nous

trouver. Il a fait, la veille, une chute de bicyclette, et ayant aux jambes et aux mains de nombreuses écorchures souillées de terre, il s'est injecté lui-même 20 centimètres cubes de sérum antitétanique de l'Institut Pasteur sous la peau de la cuisse. *Deux heures après l'injection*, il s'aperçoit qu'il y a du gonflement autour de la piqûre. Nous trouvons en effet un large placard œdémateux, rouge, tendu, chaud, occupant les deux-tiers antérieurs de la cuisse gauche. Ce pseudo-phlegmon n'est pas très douloureux à la pression, mais, spontanément, le malade éprouve un violent prurit et une sensation de cuisson désagréable. Il n'y a ni trainée lymphangitique, ni ganglions inguinaux; il n'y a pas de température.

Le soir apparaît un prurit intense généralisé à tout le corps, et nous constatons une éruption ortiée, confluyente sur la face, le tronc et les membres.

En même temps, douleur très vive dans la gorge. La muqueuse de la bouche est rouge, mamelonnée; les piliers du voile, la luette sont rouge vif et comme infiltrés d'œdème, la paroi du pharynx est rouge et granuleuse.

La déglutition est presque impossible. La voix est enrouée.

Environ 1 heure plus tard, nous sommes appelé auprès du malade, que nous trouvons demi-assis dans son lit, cyanosé, parlant avec peine, en proie à une vive dyspnée. Il s'agit d'ailleurs plutôt de polypnée que de dyspnée : la respiration est à 42 par minute, mais il y a peu d'effort inspiratoire et expiratoire.

L'auscultation révèle une pluie de râles sous-crépitaux très fins; expectoration peu abondante et très spumeuse. Le pouls est très rapide, presque incomptable, la pression artérielle est très basse : 9 centimètres au Pachon. Urines peu abondantes, non albumineuses. Des ventouses scarifiées, des injections d'huile camphrée, du sirop d'éther soulagent le malade.

Le lendemain matin, il respire librement, et on ne retrouve que quelques râles dans ses poumons. L'urticaire a pâli, mais est encore prurigineux. Le pseudo-phlegmon de la cuisse a presque disparu.

Quarante-huit heures après le début des accidents, le malade était complètement guéri et reprenait son service.

Le malade avait reçu, *six ans auparavant*, une injection de sérum antitétanique et n'avait présenté à ce moment-là aucune réaction.

Observations VI.

Armand Delille et H. Lemaire (Paris).— Anaphylaxie sérique 9 ans après l'injection sensibilisante.— *XIII^e Congrès de Médecine*, 1922, p. 117 à 119.

Homme âgé de 35 ans ; a reçu en juillet 1900, à l'occasion d'une diphtérie d'intensité moyenne, 30 centimètres cubes de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur. Aucune réaction.

Le 29 juillet 1909, à 3 h. 1/2 du soir, à cause d'une écorchure du pied qui n'avait pu être pansée à temps, nous fîmes, à titre préventif, une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique.

Nous savions qu'il y avait eu, autrefois, une injection de sérum antidiphtérique, mais nous pensions qu'à une telle distance, l'état anaphylactique devait avoir disparu ou, du moins, être atténué aussi fûmes-nous très étonnés de voir se dérouler les accidents suivants :

Tout d'abord, nous constatâmes immédiatement après l'injection que, sans qu'il y ait eu, à proprement parler, production d'œdème, la résorption se faisait plus lentement que normalement, et laissait un peu de rougeur et de prurit local.

Pendant 5 jours cependant, on ne nota rien d'anormal, ni localement ni dans la santé générale, mais, le 3 août, à

7 h. 1/2 du soir, le sujet fut pris brusquement d'une toux quinteuse, sèche, extrêmement pénible, qui dura sans discontinuer environ pendant un quart d'heure, en même temps qu'il éprouvait de vives démangeaisons sur le cou et la face et avait la sensation que ces régions étaient en train de gonfler; en effet, quelques instants après, il constatait, en se regardant dans une glace, l'apparition d'une bouffissure extrême de la face, portant en particulier sur le front, les paupières et les lèvres, œdème très marqué, mais sans rougeur, qui persista plusieurs heures.

Le malade, bien qu'ayant peu d'appétit, absorba néanmoins quelques cuillerées de potage, qu'il ne put continuer à avaler car il sentait sa langue s'œdématier, et, une heure après environ, il était pris de nausées et de vomissements répétés, en même temps qu'apparaissait une éruption d'urticaire généralisée sur tout le corps. L'œdème de la langue continuant d'augmenter jusqu'à 10 heures du soir et gagnant l'épiglotte qui donnait au malade l'impression d'un corps étranger, nous craignîmes, un instant, que l'œdème ne vînt à gagner le larynx et n'arrivât à gêner ainsi la respiration, pour nécessiter un tubage ou une trachéotomie; mais les phénomènes œdémateux ne tardèrent pas à rétrocéder.

Au contraire, l'urticaire continua à augmenter couvrant tout le dos, la poitrine et les membres de grosses plaques excessivement prurigineuses. Pendant la nuit, le sommeil fut impossible, car il y eut successivement trois crises de nausées et vomissements accompagnées de diarrhée alternant avec des poussées de démangeaisons extrêmement intenses.

Le lendemain matin, l'œdème de la face avait presque complètement disparu, ainsi que celui de la langue, les traits restaient seulement un peu bouffis, la température rectale était à 38°2; les urines étaient très faibles en quantité, cou-

centrées, mais ne contenaient pas d'albumine. L'urticaire, ayant diminué d'intensité, et étant moins prurigineuse, le malade put prendre dans la journée, un peu d'aliments liquides; à cinq heures du soir, la température étant à 37°6, la nuit fut bonne, le sommeil presque continu, et le surlendemain matin, 36 heures après le début des accidents, la température était de 36°9, l'urticaire avait complètement disparu, et le malade, bien que se sentant un peu faible put aller et venir et reprendre ses occupations. Cependant, le 9 août, le même sujet, qui se trouvait à ce moment à la campagne, présenta, à nouveau, un peu d'œdème de la paupière gauche et de la lèvre supérieure, en même temps qu'apparaissaient des plaques d'urticaire dans le dos et sur la paroi abdominale, mais cet exanthème resta discret et localisé et beaucoup moins prurigineux que lors de la première poussée. Cette nouvelle poussée rétrocéda, du reste, dans les 24 heures, ne s'accompagnant ni de trouble digestifs, ni de toux, ni d'élévation de la température.

Le sujet resta pendant quelques jours assez fatigué, la marche et l'exercice lui étaient pénibles bien qu'il ne présentât pas d'arthropathies et que ses urines fussent absolument normales; mais ses sensations diminuèrent progressivement et, environ 8 jours après la deuxième poussée d'urticaire, le malade était complètement revenu à l'état normal.

Observation VII

Courmont et Cordier. — Deux tétanos chez le même sujet à cinq ans de distance. Tétanos céphalique avec paralysie et contracture consécutives des mêmes muscles. Anaphylaxie grave par deux cures sérothérapiques à cinq ans d'intervalles. (*Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1910, p. 957.)

En 1905, le malade fait un tétanos subaigu généralisé en 1905. Sérothérapie sous-cutanée : aucune réaction.

Le 21 septembre 1910, vient avec un tétanos céphalique de Rose, dû à ce que, jardinier, il est tombé dans un chemin à voitu-
res et s'est éraflé sur le sol la face dorsale du nez, le 5 septembre.

Progressivement apparaît une paralysie faciale droite. Puis, une contracture des muscles antérieurement paralysés. Disparition de la contracture et réapparition de la paralysie. Telles sont les diverses étapes de la maladie.

Les 21, 22, 23, 24, 25 septembre on a fait, en tout, 70 cc. de sérum antitétanique.

Le 17 au matin, le malade présente à peu près sur tout le corps un œdème douloureux, inflammatoire, généralisé, constitué par des placards érythémateux avec une saillie papuleuse légère à contours très irréguliers s'effaçant incomplètement sur le doigt, occupant la face et le cou par petites taches; le ventre, le thorax et les cuisses par larges taches confluentes à reliefs plus marqués; la verge et les cuisses sont énormes.

Six heures après la piqûre le malade a représenté des crises tétaniques violentes, et en outre une cyanose marquée de la face, du refroidissement des extrémités, une sensation de mort imminente, de grands frissons. La température s'élève brusquement à 39° 5 et le malade claque des dents. Cet état persiste toute la nuit. On constate au matin une algidité inquiétante avec du refroidissement du nez, des mains, malgré 39° de température rectale. Le collapsus est imminent, le malade ne répond plus, son immobilité n'est rompue que par des convulsions tétaniques. Le cœur est rapide à 130, la respiration à 38, sans autres signes anormaux, les urines rares (100 gr.) sans albumine ni sucre. Ce malade ne s'alimente ni ne boit. La constipation est opiniâtre, malgré les lavements purgatifs. On cherche à lutter contre le collapsus par l'huile

camphrée et on fait absorber au malade du chlorure de calcium et du sulfate de magnésie. Les accidents cutanés peu prurigineux durent deux jours. Le collapsus persiste trente-six heures. La chute de la température se fait au bout de la quarantième heure. L'anurie (200 et 300 gr.) dure 48 heures, suivie d'une diurèse à 2.000.

En présence de ces accidents anaphylactiques on a suspendu le traitement définitivement, mais on lui laisse 6 grammes de chloral.

Le 1^{er} novembre le malade sort guéri de son tétanos.

OBSERVATIONS D'ACCIDENTS GÉNÉRAUX, IMMÉDIATS OU TRÈS PRÉCOCES, DUS A LA RÉINJECTION DE DIVERS SÉRUMS THÉRAPEUTIQUES.

Observation VIII.

Louis Ramond. — « La maladie sérique ». — (*Conférences de Clinique médicale pratique*) (3^e série). — Paris; Vigot, 1925.

En 1922, R. pratique à un jeune homme atteint d'arthrite blennorragique pseudo-phlegmonneuse du cou-de-pied, une injection sous-cutanée de sérum antiméningococcique. Le malade, aviateur pendant la guerre, avait été plusieurs fois blessé, et, de ce fait, avait reçu à plusieurs reprises du sérum antitétanique à titre préventif.

Toutes précautions sont prises pour éviter l'anaphylaxie. R. fait, le matin, à une heure d'intervalle, un demi-centimètre cube, puis 1 centimètre cube de sérum sous la peau et, le soir, il injecte 60 centimètres cubes de sérum. Il ne se produit rien d'anormal, ni tout de suite, ni dans les trente-six heures suivantes.

Mais, 48 heures exactement après la réinjection, le sujet fut pris brusquement d'une syncope, suivie d'une crise convul-

sive pendant laquelle il vomit abondamment et expulsa dans ses vêtements une abondante diarrhée liquide. Immédiatement prévenu, R. arrive auprès de lui dix minutes après le début des accidents. Il était couvert d'une urticaire généralisée et dans un état d'agitation psychique intense : son pouls était imperceptible, ses palpitations cardiaques sourdes et rapides. R. eut l'impression que la mort était proche.

Cependant, sous l'influence de l'huile camphrée et d'une injection d'adrénaline, tout rentra dans l'ordre en une demi-heure.

L'urticaire, seule, persista pendant deux jours.

L'arthrite du poignet était guérie, et le sujet, impotent depuis 6 semaines, put marcher sans canne dès le lendemain.

Observation IX

T. V. Ionesco et E. Cracium. — Maladie sérique manifestée par une adénopathie généralisée. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Bucarest*, avril 1924, p. 89.)

A la suite d'une piqûre anatomique, un médecin reçut une forte dose de sérum antistreptococcique.

Trois jours après, il présenta subitement, en même temps que de l'angine avec dysphagie et de la fièvre, une tuméfaction énorme du cou. Cette tuméfaction était due à l'apparition de nombreux ganglions cervicaux.

Dès le lendemain, l'adénopathie se généralisa aux régions inguinales, iliaques, poplitées, épitrochléennes.

Le malade avait reçu, 5 ans auparavant, une injection de sérum antidyssentérique.

Observation X

Lectercq. — Société de médecine du Nord, 1923.

Auto-observation. Ayant reçu à quelques semaines d'in-

tervalle du sérum antitétanique et du sérum antidiptérique, il fit, la première fois, des accidents tardifs (9^e jour) caractérisés par de l'urticaire et des arthralgies, et, la deuxième fois, des accidents précoces et très graves sous forme de réaction pseudo-phlegmonneuse avec état comateux.

Observation XI

M. Péhu et Paul Durand. — Société des Hôpitaux de Lyon,
6 mai 1919.

I. — Enfant de 4 ans, atteint de méningite cérébro-spinale. Réinjection par voie intra-rachidienne de sérum antiméningococcique au 40^e jour après l'injection première. Des précautions avaient été prises. On injecte d'abord 1/10^e de centimètre cube de sérum antiméningococcique dilué dans 1 cc. de sérum physiologique (formule Hayem) par voie lombaire, puis, une demi-heure après 1 c.c. de sérum antiméningococcique. Deux minutes après, phénomènes inquiétants, véritable shock cardio-vasculaire avec rougeur cutanée, générale, uniforme, collapsus et surtout chute de la pression artérielle qui, de 16 au Pachon, est tombée d'abord si bas qu'on n'a pu la mesurer, puis a été évaluée à 8; elle est enfin remontée à 16 au bout de deux heures. On constate également des mictions abondantes, l'expulsion, par la bouche, d'une écume abondante, blanchâtre, aérée, non sanguinolente, une agitation incessante, une tachycardie à 160, sans irrégularité, constatée au cœur, la numération du pouls à la radiale n'étant pas possible.

Deux heures après, on peut, sans incident, injecter 10 c. c. de sérum antiméningococcique.

Décès au 50^e jour, avec reprise nette des phénomènes méningés. Opposition à l'autopsie.

Observation XII

II. — T. M..., enfant de 5 ans, également atteint de méningite cérébro-spinale. Réinjection pratiquée au 28^e jour, mais cette fois par *voie intraveineuse*. Des précautions avaient été également prises. On a injecté avec la plus grande lenteur 2 c. c. dans une veine. Cependant au *bout de 30 secondes*, apparition de phénomènes identiques à ceux de l'observation précédente. Chute considérable de la pression artérielle à 9 1/2 (Pachon). Tachycardie. L'auscultation du cœur montre environ 200 pulsations; sueurs abondantes; toux sèche, quinteuse se répétant toutes les 5 à 6 secondes et non suivie d'expectoration. Collapsus général, avec respiration stertoreuse, dans l'intervalle de la toux. Evacuation involontaire d'urine et de matières fécales, un peu diarrhéiques. Eruption générale, uniforme, d'apparence scarlatineuse, sans plaques, sans granité, non prurigineuse.

Une heure et demie après ces phénomènes alarmants, rétablissement complet. Enfant gai. Pouls à 130. Tension artérielle revenue à 13 (Pachon).

L'enfant a présenté 4 jours après l'injection intraveineuse, seulement deux petites plaques urticariennes sur l'avant-bras droit et sur l'abdomen.

Guérison complète. Sort de l'hôpital 1 mois après.

Observation XIII

Hallé et Bloch Marcel. — Choc anaphylactique dans la sérothérapie antidiphtérique. (*Société de Pédiatrie de Paris*, 11 février 1913, p. 76 à 86.)

Un enfant, lors des premières injections faites 4 jours de suite pour une angine diphtérique grave, avait très forte-

ment réagi par une urticaire intense et des arthralgies immédiatement après la 3^e injection, puis par une augmentation de l'urticaire et des arthralgies sitôt après la 4^e.

Six semaines après cette 4^e injection, il fut de nouveau atteint de diphthérie et il y eut obligation de lui réinjecter du sérum. M. Hallé, en raison des antécédents, se méfia, tint à assister à l'injection et la fit pousser avec la plus grande lenteur. En une minute, pas plus d'un centimètre cube n'avait pénétré sous la peau quand éclatèrent les accidents suivants qui furent notés par les assistants « et enregistrés comme ceux d'une expérience de laboratoire ».

A 11 h. 30. — Injection. Au bout d'une minute, deux ou trois petits bruits laryngés, puis petite toux sèche. On cesse l'injection : pâleur puis cyanose de la tête et de la face; mouvement des bras vers le cou où apparaissent 4 ou 5 éléments urticariens; la tête passe alors du rouge sombre au noirâtre, devient hideuse, se gonfle tout entière; balancement de la tête; un gémissement et l'enfant tombe dans une résolution complète. Le pouls a disparu complètement, la respiration n'est plus perceptible; les pupilles se dilatent démesurément, sont insensibles à la lumière. Emission d'urine. Diarrhée abondante.

A 11 h. 45. — Les mouvements respiratoires réapparaissent; la face, les lèvres repassent au rouge, tandis que deux placards arrondis, purpuriques, apparaissent aux cuisses. En même temps, sur les tempes, des deux côtés, apparaissent de petites taches purpuriques (10 à 15 environ) qui disparaîtront dans les heures suivantes. Huile camphrée. Ballon d'oxygène.

A midi. — Respiration plus régulière, léger stertor, écume aux lèvres, immobilité absolue, pupilles toujours dilatées. Le pouls n'est pas senti, la face est moins rouge. Température rectale 39° 4.

Cet état va durer environ trente minutes avec l'apparence d'un coma post-épileptique. La face changera plusieurs fois de couleur, mais le pouls deviendra perceptible vers midi 15.

La cyanose des téguments diminue progressivement. Les grandes plaques pseudo-purpuriques des cuisses s'évanouissent tout d'un coup. La respiration devient assez régulière.

Midi 30. — La rougeur générale a disparu complètement; mais sur le ventre et les cuisses apparaissent une vingtaine de taches rosées lenticulaires, identiques à celles de la fièvre typhoïde, ces tâches dureront pendant une heure. Le pouls est perceptible mais encore très rapide.

A partir de ce moment, les accidents vont aller progressivement en s'atténuant.

Le lendemain les très graves accidents de la veille ont disparu, et la diphtérie elle-même paraît s'enrayer d'une façon remarquable. Mais la température est à 39°, le pouls à 140. L'enfant reste faible et abattu.

Pendant une semaine, signes généraux importants, accompagnés d'œdème aux pieds et aux mains. Les auteurs ne savent à quoi attribuer la genèse de ces accidents.

Après aggravation de ces symptômes, brusque amélioration.

Le 20 novembre, la guérison paraît certaine.

Le 26 novembre, l'enfant est guéri et est maintenu, dans la suite, en bonne santé.

Observation XIV.

Lafforgue. — XIII^e Congrès de Médecine, 1912, p. 40.

Un malade, atteint d'une diphtérie de moyenne gravité, reçoit une injection sous-cutanée de 20 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. *Dix minutes à peine après l'injection*, surviennent des accidents sériques graves. Le sujet

présente des coliques violentes avec diarrhée et ténésme, une sensation très douloureuse de barre abdominale, de l'épigastrie, des nausées, un vomissement bilieux, de l'angoisse respiratoire pénible avec tendance à la cyanose, de la céphalée. En même temps, le pouls bat 130, avec hypotension, sans élévation thermique.

Symptômes un peu particuliers : la langue se tuméfiait légèrement, les lèvres étaient boursouflées et le sujet accusait, autour de l'orifice buccal, une sensation prurigineuse spéciale, comparable à celle décrite dans la crise nitroïde. Puis s'installa un état vaporeux avec sueurs abondantes, à la suite desquelles apparut une urticaire généralisée.

Le sujet n'avait reçu antérieurement aucune injection de sérum de cheval.

Ni asthme, ni tuberculose.

Le malade était mangeur habituel de viande de cheval.

Observation XV.

Martin et Darré. — Accidents cliniques observés à Pasteur.
(XIII^e Congrès de Médecine, 1912, p. 68-69).

Une jeune femme, atteinte de méningite subaiguë, à pseudo-méningocoques, avait parfaitement supporté de multiples injections de sérum antiméningococcique, pendant 3 semaines, lorsqu'à la suite d'une nouvelle injection, qui n'était séparée de la précédente que par un intervalle de deux jours, apparurent, immédiatement après l'injection, des signes de compression encéphalique (coma, rétrécissement pupillaire, respiration lente et stertoreuse) si menaçants, que la mort paraissait imminente; une ponction lombaire, pratiquée aussitôt, donna issue à un liquide extrêmement hypertendu et fit disparaître, en quelques instants, les accidents menaçants.

consécutifs à l'injection sérique; 30 centimètres cubes de sérum avaient été inoculés après avoir recueilli une égale quantité de liquide; aucune faute de technique ne pouvait être incriminée; d'ailleurs la ponction lombaire pratiquée pour parer aux accidents, permit de recueillir, en quelques instants, 50 centimètres cubes d'un liquide faiblement teinté en jaune : « il était évident que le sérum avait provoqué un afflux immédiat de liquide céphalo-rachidien chez cette malade, sensibilisée par des injections antérieures. Ces accidents se reproduisirent encore deux fois lors des injections pratiquées un et trois jours plus tard; dans ce dernier cas, la ponction lombaire permit encore de faire disparaître, presque instantanément, tous les symptômes alarmants causés par l'injection de sérum.

La malade succomba bientôt à son infection et l'autopsie montra qu'aucune disposition anatomique ne pouvait être invoquée pour expliquer ces accidents. Ils nous paraissent, disent, en terminant, les auteurs, constituer une forme exceptionnelle, mais intéressante, de l'anaphylaxie sérique.

OBSERVATIONS D'ACCIDENTS DUS A DES PRIMO-INJECTIONS DE SÉRUM ANTITÉTANIQUE : DEUX ACCIDENTS GRAVES; DEUX MORTS SUBITES.

Observation XVI

Cancialesco (Bucarest). — Choc anaphylactique grave à la suite d'une injection de sérum antitétanique. — Anaphylaxie multiple. (*C. R. Société de Biologie*, t. LXXXIII, 18 décembre 1919 et 26 février 1920.)

Un malade, âgé de 42 ans, présente, quelques minutes après avoir reçu du sérum antitétanique sous la peau, des

accidents sériques graves (éternuements, picotements au visage, yeux injectés, face vultueuse, cyanose et gonflement des lèvres, tuméfaction de la langue, salivation abondante, respiration haletante, voix éteinte.)

Pendant une heure, le sujet fut considéré comme mourant ; on dut recourir à une large phlébotomie (plus d'un litre de sang retiré) et à des injections d'adrénaline et d'huile camphrée. Le lendemain, apparut une éruption morbilliforme généralisée avec prurit.

Le malade n'avait jamais reçu auparavant de sérum ; mais déjà, depuis quelques années, il ne pouvait entrer dans une écurie sans éprouver une dyspnée intense pendant une heure ; il ne pouvait manger ni miel, ni écrevisses sans ressentir un certain malaise se traduisant par de la salivation abondante, des démangeaisons, de la constriction du pharynx avec sensation de brûlure.

Observation XVII

Robineau. — Sur les accidents consécutifs aux injections de sérum antitétanique. — Discussion à la Société de chirurgie de Paris. (Séance des 24 avril, 1^{er} mai et 5 juin 1911, in *Bulletin et Mémoires de la Société*, t. XXXVIII, n° 16, 30 avril 1912, p. 554 à 563 ; n° 17, 7 mai, p. 606-607, et n° 22, 11 juin 1912, p. 826 à 830.)

R. rapporte l'auto-observation d'un médecin. Par suite d'une chute de bicyclette, ce médecin s'était fait des plaies contuses aux deux mains et aux deux genoux, dont l'une assez profonde. Rentré chez lui aussitôt, il avait minutieusement nettoyé ces plaies, puis, par précaution, s'était injecté sous la peau, 10 centimètres cubes de sérum antitétanique fourni par un pharmacien. Or, 36 heures après l'injection, il fut pris

de nausées, de transpiration abondante et d'une tachycardie très pénible, la température s'élevant à 38° 2.

Cet état persista pendant 7 jours, avec frissons, céphalée, inappétence, insomnie. Au 8^e jour, apparut au point d'injection une large plaque d'urticaire qui persista 48 heures: en même temps, surviennent des douleurs rhumatoïdes généralisées, plus intenses aux membres inférieurs. Au 10^e jour, les plaies étaient cicatrisées, mais les accidents sériques ne commencèrent à s'atténuer qu'au 15^e jour, pour disparaître peu à peu.

Dans ce cas, le sérum employé avait été fraîchement fourni par l'Institut Pasteur, mais c'était du sérum vétérinaire, c'est-à-dire destiné aux chevaux. Peut-être y a-t-il là l'explication des accidents observés chez ce médecin.

Observation XVIII

J. Deroide (Calais). — Un cas de mort subite consécutive à une primo-injection sous-cutanée de sérum antitétanique. — (*Le Progrès médical*, n° 27, 4 juillet 1925, p. 1013-1019.)

Une fillette de 5 ans, en cheminant, se pique au pied avec un clou; celui-ci, profondément enfoncé, est arraché aussitôt et la petite plaie lavée à l'eau de mer. D... voit l'enfant 24 heures après: autour d'un point noirâtre, porte d'entrée du clou, existe une auréole rouge violacée, un peu empâtée, douloureuse; la pression fait sourdre une goutte de pus. Le petit abcès est largement débridé et on fait à la face externe de la cuisse gauche une injection sous-cutanée de sérum antitétanique de l'Institut Pasteur.

Le sérum a un aspect normal, et l'étiquette porte qu'il est efficace jusqu'en octobre 1926.

Le chirurgien range ses instruments, fait quelques brèves

recommandations à la famille, puis s'en va. A peine a-t-il franchi 60 mètres qu'il est rejoint par la mère criant « Ma fille va mourir ! » et par le père portant son enfant agonisante dans les bras. L'enfant, quelques minutes après l'injection, avait crié : « Ma gorge ! » en portant les mains à son cou, levé 2 ou 3 fois les bras en l'air convulsivement, était devenu livide, violacée, avec une légère spume blanche aux lèvres, un pouls imperceptible.

Respiration artificielle, injections d'adrénaline (six de 1 milligramme dont une intra-cardiaque), restant sans effet : au bout d'une heure d'efforts, la mort est certaine.

L'enfant n'avait jamais reçu antérieurement d'injection d'un sérum ou d'une albumine étrangère quelconque; il en était de même de ses père et mère.

L'enfant n'avait jamais mangé de viande de cheval crue; elle n'était ni asthmatique, ni sujette à l'urticaire, n'avait jamais eu de convulsions; toutefois, elle portait une lourde hérédité névropathique.

Observation XIX.

Riche. — Un cas de mort rapide à la suite d'une injection de sérum antitétanique. — (*Bulletin et Mémoires de la Société de Chirurgie.* t. XXXVIII, n° 13, 2 avril 1912, p. 476-486; n° 14, 9 avril, p. 492 à 504 et n° 15, 23 avril, p. 516 à 519).

Une fillette de 8 ans s'est piquée la main gauche avec une fourche américaine. Le lendemain, à l'inspection, on apercevait sur l'éminence thénar, la trace d'entrée de la dent de la fourche, et c'était tout. Aucune réaction, ni locale, ni générale : pas de suppuration; pas de gonflement; pas d'œdème ni de lymphangite; pas de douleur spontanée ou provoquée,

sauf en pressant sur la plaie elle-même. Le médecin prescrivit un pansement antiseptique à l'eau oxygénée et, tenant compte de ce que la fourche avait chance d'être souillée de terre ou de fumier, pratiqua une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique, en prenant toutes les précautions d'asepsie nécessaires.

Le soir, entre 7 et 8 heures, l'enfant était très mal, le médecin la trouva mourante.

Quelques heures après l'injection, elles s'étaient plainte d'un malaise général, de mal de tête, puis avait été prise de diarrhée, de vomissements et, rapidement, était tombée dans la torpeur. A 9 heures, refroidissement très accentué de tout le corps avec sueurs profuses, insensibilité aux excitations modérées. Le ventre paraissait un peu douloureux à la région de la piqûre, il était souple, ni creusé, ni ballonné. Les membres, inertes, n'avaient à aucun moment présenté de la contraction. La respiration rappelait le Cheynes-Stoks : le pouls était mou, petit, filant, incomptable. A dix heures, malgré l'huile camphrée éthérée, la caféine et le sérum salé injectés, l'enfant mourait.

**TROIS OBSERVATIONS, DE PEHU ET DURAND, DE
MORT SUBITE, A LA SUITE DE RÉINJECTIONS DE
SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE,— ACCIDENTS « SÉRO-
TOXIQUES » D'APRÈS LES AUTEURS.**

Observations XX, XXI, XXII.

Péhu et Durand.— *Annales de Médecine*, 1920, n° 3, p. 206-207.

B..., enfant de 4 ans. Entre pour diphtérie. Réinjectée par voie sous-cutanée, au 322 *jour* avec du sérum de veine rénale,

recueilli sur une chèvre (10 c. c.). Une heure après l'injection, rougeur locale intense. Pas d'éruption urticarienne. Le *lendemain matin*, sa température monte à 38°2. On note alors un érythème scarlatiniforme généralisé, peu intense. Dans la nuit suivante, soit 48 heures après l'injection, elle commence à vomir tout ce qu'elle ingère. Début d'une agitation qui augmente peu à peu. Elle remué sans cesse dans son lit. Pouls très rapide, imperceptible. A partir de 19 heures, facies violacés. Pas de mouvement convulsif. Respiration rapide; pas de Cheyne-Stockes. La température est montée peu à peu. Sept heures avant la mort, elle était de 41°5. Décès sans aucun phénomène particulier.

L'autopsie montre seulement un gros thymus (15 gr.) et un noyau caséeux très limité, de petit volume, au lobe supérieur du poumon droit. Rien ailleurs. Aucune particularité à retenir de l'examen histologique des divers organes.

G. E..., 4 ans. Diphtérie avec état général moyen, mais ayant présenté vers le 40^e jour, une conjonctivite pour laquelle on pratique, au 45^e jour, une réinjection de sérum antidiphtérique. Un quart d'heure après l'injection, apparition d'un érythème scarlatiniforme sur les deux membres inférieurs, sans prurit, *une heure après*, éruption généralisée avec bulles urticariennes. Etat général brusquement aggravé sans phénomènes objectifs particulièrement marqués. Décès en 22 h.

Antérieurement, on avait noté successivement chez elle l'apparition d'une angine diphtérique, puis 16 jours après, d'une rougeole caractérisée, puis, 5 à 6 jours après, d'un adénophlegmon cervical gauche, enfin, au bout de 3 semaines après la rougeole, de la conjonctivite pour laquelle la réinjection a été pratiquée.

A l'autopsie, broncho-pneumonie suppurée des deux lobes inférieurs, et surtout des lésions rénales marquées avec apparence de dégénérescence graisseuse.

D. J..., 2 ans. Diphtérie pharyngée à évolution régulière, ayant débuté le 4 juin 1913, sans phénomènes particuliers. Sérothérapie par voie sous-cutanée : 20 et 10 c.c. Eruption sérique dans les délais habituels (12^e jours). Sortie le 13 juillet 1913. Revient le 11 août 1913, porteur d'une diphtérie laryngotrachéale décélée par le rejet d'une membrane trachéale dans laquelle l'examen bactériologique a montré l'existence du bacille de Lœffler. 65 jours après l'injection première, réinjection sous-cutanée de 30 c. c. de sérum antidiphtérique. *Deux heures après*, apparition sur tout le corps d'une urticaire intense avec élévation thermique à 38° 4. Au bout de 24 heures, crise convulsive d'apparition brusque avec 40° 3; les yeux ayant plafonné. Mouvements convulsifs généralisés aux quatre membres. Durée 3 $\frac{1}{4}$ d'heure. Calme pendant 1/15^e de minute; puis à nouveau convulsions généralisées sans phénomènes particuliers dans l'intervalle. Pendant les 24 heures qui ont précédé la mort, la température s'est maintenue à 40° 5. Décès 13 août, à 1 heure du matin.

L'histologie a montré une néphrite subaiguë avec infiltration de cellules inflammatoires au niveau des glomérules et des espaces intertubulaires.

Prophylaxie et traitement des accidents séro-anaphylactiques

Nous passerons rapidement en revue les méthodes ou les médicaments employés dans les accidents sériques en général, et nous insisterons surtout sur les moyens proposés pour éviter les accidents d'anaphylaxie vraie, ceux ne risquant de survenir qu'après les réinjections de sérum, bien que beaucoup de praticiens ne fassent pas ces différences et emploient à leur guise tel ou tel procédé contre tous les accidents sériques quels qu'ils soient.

Actuellement, on ne fait pas de différence entre la conduite à tenir à propos de tel ou tel sérum; l'expérience de la sérothérapie de ces dernières années est surtout celle du sérum de cheval. Un emploi du sérum d'une autre espèce animal donnerait-il lieu à des accidents différents ? Cela est possible; mais déjà, n'a-t-on pas découvert une parenté entre le pouvoir anaphylactique des divers sérums, tel le sérum de chèvre qui déchaîne un choc anaphylactique chez un sujet sensibilisé par du sérum de cheval ! Quoi qu'il en soit, la tendance actuelle consiste à rechercher le meilleur moyen « anti-anaphylactique vrai » applicable aux réinjections sériques quelles qu'elles soient.

La prophylaxie des accidents sériques comporte, tout d'abord, la lutte contre la crainte des accidents anaphylactiques à laquelle s'ajoute, chez certains, le sentiment de l'inefficacité du sérum, en particulier du sérum antitétanique. A ce sujet, MM. Vaillard et Chattot ont rassemblé 51 cas de soi-disant inefficacité; sur ces cas, douze seulement montrent un échec de la sérothérapie : « Chiffre d'insuccès bien minime, dit M. Vaillard, si on le compare aux milliers d'injections préventives pratiquées depuis 1896, dans tous les pays; et il n'est pas de méthodes prophylactiques, même parmi les plus sûres et les mieux établies, qui ne puissent admettre de tels aléas ». Lorsque la sérothérapie préventive est effectuée dans des conditions satisfaisantes, le tétanos disparaît des services de chirurgie. La IV^e conférence chirurgicale interalliée pour l'étude des plaies de guerre (octobre 1919) et les très importantes recherches de Sieur et Mercier, en témoignent. Comme l'a dit J. Lucas-Championnière, « la prophylaxie antitétanique par le sérum, reste un devoir pour le chirurgien et un droit pour le blessé ».

De même, en ce qui concerne les accidents anaphylactiques graves, résultant de l'injection de sérum antidiphtérique, Apert note qu'au pavillon de la diphtérie de l'Hôpital des Enfants-Malades, où plusieurs milliers d'injections de sérum sont pratiquées chaque année, deux fois seulement des accidents graves ont été observés : « Si effrayants qu'ils soient, ajoute Apert, ils sont si rares d'une part, et la diphtérie non traitée

par la sérothérapie est si terrible d'autre part, que la règle impérative de traiter toute diphtérie par la sérothérapie reste absolue ».

On pourrait citer encore les témoignages concluants des spécialistes, employant habituellement le sérum antituberculeux, de ceux qui, aux colonies, se servent de sérum antidysentérique. De même, en ce qui concerne les sérums antiméningococcique et antistreptococcique.

*
* *

En pratique, avant toute injection sérique, on doit savoir si le sujet a reçu une première injection d'un sérum quelconque depuis au moins douze jours; de plus, s'il est asthmatique, épileptique ou eczémateux, toutes les précautions possibles sont à prendre. L'asthme est, pour Jousset qui pratique la sérothérapie antituberculeuse, une contre-indication formelle. S'enquérir aussi si le sujet est enclin à l'urticaire, au rhume des foins, à l'insuffisance hépatique.

Les accidents généraux immédiats et graves, exceptionnels, peuvent se présenter aussi dans le cas de fièvre éruptive récente (rougeole, scarlatine, varicelle et de diphtérie en évolution), d'état infectieux grave.

La voie d'introduction la plus bénigne, est la voie rectale, peu employée; la plus redoutable, est l'intraveineuse; le sont de moins en moins, la voie intrarachidienne, l'intramusculaire, puis la sous-cutanée. En cas d'urgence, on recourra à la voie nécessaire,

en employant un des procédés de désensibilisation que nous indiquerons; sinon, la voie sous-cutanée, moins rapide, sera aussi efficace, suffisante dans le cas d'injection préventive.

On peut distinguer deux sortes de moyens dans la prophylaxie des accidents sériques : agir sur le sérum ou sur le malade. On a essayé, par le vieillissement et surtout par le chauffage, 3 jours de suite à 56° pendant une heure, d'agir sur le sérum en diminuant sa toxicité propre. De plus, comme on s'accorde généralement à attribuer les accidents du sérum aux albumines qu'il contient, on a cherché à produire des sérums désalbuminés. De tels sérums, épurés par le procédé de Besredka (dessiccation, concentration et coagulation successives), ont donné des résultats intéressants entre les mains de Tadashi Suzuki, de Schonfelder, de Vagliano. Enfin, Lesné a utilisé un sérum antidiphtérique préparé par L. Martin (Institut Pasteur); ce sérum n'a provoqué aucun accident sérique et son efficacité prophylactique et thérapeutique semble aussi forte que celle d'un sérum normal. (L'Institut Pasteur prépare des Antitoxines tétanique et diphtérique purifiées ne contenant ni sérine, ni englobuline; leur teneur en protéine est environ le tiers de celle du sérum ordinaire.) Cette découverte est considérable, car « la généralisation de la désalbuminisation à tous les sérums thérapeutiques constituera probablement un excellent moyen de supprimer la maladie du sérum, ou tout au moins d'en diminuer la fréquence » (Ramond).

Comme agissant sur le malade, on peut distinguer la médication antichoc en général et la méthode anti-anaphylactique vraie.

Pour la première, toutes sortes de substances chimiques furent d'abord employées, surtout le chlorure de calcium (Netter), puis le lactate de calcium (Bligh). En 1908, Roux et Besredka établissent que le choc n'a pas lieu pendant la narcose et que des corps tels que le chloroforme, l'éther, l'alcool, le chloral, l'uréthane sont capables, soit de supprimer totalement le choc anaphylactique, soit de l'atténuer d'une façon manifeste. Cette méthode fut peu appliquée parce qu'elle est difficilement applicable. On trouva ensuite le chlorure de sodium, et Richet, en 1919, constata cliniquement des résultats très favorables, quant au choc anaphylactique proprement dit. Morénas et Sédailan ont pu, de leur côté, injecter jusqu'à 2.980 centimètres cubes de sérum sans accidents sériques, grâce à l'injection simultanée de 25 grammes de chlorure de calcium; celui-ci, par son action anti-convulsivante et antianaphylactique, trouve son indication au cours de toute les sérothérapies massives, itératives ou prolongées. Pratiquement, on peut donner 2 à 4 grammes par jour pendant 10 jours, en ingestion. Kopaczewski, montra l'action de l'oléate de soude; Richet, Brodin, celle de l'injection de sérum dilué dans neuf fois son poids d'eau salée isotonique; Lumière et Chevrotier emploient l'hyposulfite de soude; M. Widal, l'injection de peptone.

La méthode antianaphylactique vraie ou de désensibilisation par injections subintrantes, préconisée par Besredka, s'est montrée plus efficace. Elle est l'application du phénomène d'antianaphylaxie, découvert par Rosenau et Anderson, qui se mirent à vacciner contre le « poison » anaphylactique. Besredka montra que, rapidement, en injection hypodermique, instantanément, en injection intraveineuse, l'état d'anaphylaxie s'établit par une seule injection d'antigène. On fait, lentement, une première injection d'un quart de centimètre cube de sérum; une heure plus tard, deuxième injection d'un centimètre cube, et, quatre heures après la première, la dose totale est injectée en une fois. Cette méthode, parfois difficile à appliquer, est indiquée dans les cas d'injection intrarachidienne ou intraveineuse, qu'il est bon de faire précéder, soit une heure avant, d'un centimètre cube de sérum intrarachidien ou intraveineux, soit, quatre heures avant, d'une injection sous-cutanée. Appliquant le principe découvert par Bordet (l'antigène provoque la formation d'une plus grande quantité d'anticorps, lorsqu'il est introduit lentement), Friedeberg, a préconisé la méthode de l'injection lente, sans arrêt. De même, Martin et Darré conseillent d'injecter, sous la peau, 5 centimètres cubes de sérum, avec une extrême lenteur (pour les injections intraveineuses et intramusculaires, on dilue le sérum dans la proportion de 1/4 de sérum pour 3/4 d'eau physiologique stérile). Au moindre incident, s'arrêter

immédiatement; s'il ne s'en produit pas après un quart d'heure, on peut injecter sans crainte toute la dose thérapeutique. Cinq centimètres cubes en cinq minutes, disent ces auteurs; de cette façon, on peut surveiller le sujet; s'il y a de la polypnée, des nausées, de l'angoisse, de la pâleur, un état lypothymique, un pouls petit et rapide, on interrompt immédiatement l'injection et l'on n'a ainsi introduit sous la peau qu'une quantité insuffisante pour amener des accidents sérieux. Stéphani conseille de faire des injections strictement sous-cutanées, en voyant nettement l'ampoule se former; de se servir d'une aiguille fine; de s'abstenir de piquer aux places précédemment injectées, les tissus restant turgescents et plus aptes à une résorption rapide, enfin de ne pas perdre de vue le malade pendant les 12 heures qui suivent l'injection.

De toutes façons, il vaut mieux, avant toute chose, faire une injection sous-cutanée de 1/2 centimètre cube de sérum physiologique ou une injection intramusculaire de la solution pure.

Dans les cas où l'injection seconde devra être faite dans les semaines immédiatement consécutives, il conviendra d'employer la méthode de Méry et Parturier consistant à faire des injections hebdomadaires de sérum. Dans les cas sérieux, tels que diphtéries graves, tétanos à évolution subaiguë, méningite cérébrospinale prolongée, il ne peut y avoir, naturellement, aucune contre-indication aux injections.

Dans tous les cas, se rappeler ce conseil de Courmont :

« Retard dans l'usage du sérum convenable, emploi de doses trop faibles, crainte de doses fortes et des voies d'injection les plus appropriées, telles sont les principales fautes le plus souvent commises. Pour être efficace (et avec le minimum de danger) la sérothérapie doit être... précoce, intensive et continue ».

J. Camus, pense que le choc anaphylactique peut même être utile en entraînant rapidement l'antitoxine dans les centres nerveux, en la faisant pénétrer intimement dans les neurones; on pense même que les doses énormes de sérum antitétanique pourraient agir par ce mécanisme.

Dans le *traitement* des accidents sériques déclarés, l'adrénaline reste encore le médicament le plus actif : étant donnée leur symptomatologie, chute de la tension, phénomènes de collapsus, vomissements, diminution, en quelque sorte, de l'excitabilité du sympathique, on a recours à une médication excitant le sympathique. Si les accidents sont graves, on ne doit pas hésiter à recourir à la voie intraveineuse; on emploie alors un centimètre cube de la solution de chlorhydrate d'adrénaline au 10.000^e qu'on injecte avec la plus grande lenteur.

Il est bon d'associer la caféine, l'huile camphrée, l'éther (4 à 5 centimètres cubes en injection intramusculaire), des boissons alcoolisées.

Si les accidents durent, combattre l'intoxication par le régime lacté, les abondantes tisanes diurétiques, l'eau lactosée.

L'autohémothérapie a donné des résultats intéressants (Pico, de Buenos-Ayres; Didier et Mathieu, de Nancy).

Enfin, puisqu'il s'agit dans ce travail de sérothérapie antitétanique, nous ne saurions terminer ce chapitre, sans signaler une récente acquisition de la science : la vaccination antitétanique. C'est exactement le même principe que la vaccination antidiphtérique; on emploie la toxine tétanique, neutralisée de telle sorte qu'on obtienne un produit qui n'est plus toxique, mais qui est doué de propriétés préventives, comme l'anatoxine diphtérique de Ramon. Certes on ne possède pas de test d'immunité envers le tétanos, comme la réaction de Schick envers la diphtérie; mais certaines circonstances, comme l'entrée de soldats en campagne, indiquent la vaccination. Dans le cas de traumatisme grave, l'association de sérum et de l'anatoxine en injection sous-cutanée de 1 centimètre cube (suivie, 15 jours après, d'une seconde et au besoin d'une troisième) ne pourra que provoquer un développement progressif de l'immunité active chez le blessé. Ce qui permettra, disent Ramon et Zoeller, dans leur communication à l'Académie (2 février 1926), d'éviter la répétition des injections de sérum et réaliser la prophylaxie des tétanos post-sériques.

Ainsi grâce à l'appui donné par la généralisation possible de la désalbumination des sérums thérapeutiques et par la vaccination à l'anatoxine contre les deux indications les plus fréquentes de la sérothérapie

actuelle, le tétanos et la diphtérie, l'anaphylaxie sérique en clinique humaine, deviendra réellement un mythe, car pour quelques-uns, elle l'a toujours été, et ainsi seront justifiées les conclusions du « Rapport sur les Réinjections sériques » de Louis Martin à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (1915) : « Les accidents signalés après les injections sous-cutanées sont très rares et ne sont graves que dans des cas très exceptionnels. On ne saurait les mettre en parallèle avec les risques que l'on fait courir au malade en ne le réinjectant pas. *On ne peut, dans aucun cas, reprocher au médecin d'avoir pratiqué une réinjection de sérum dans un but prophylactique et thérapeutique* ».

CONCLUSIONS

Nous rapportons deux observations rares d'accidents anaphylactiques consécutifs à des réinjections de sérum antitétanique.

Les statistiques concernant les sérums thérapeutiques les plus divers confirment la rareté des accidents.

Pour y parer, plusieurs méthodes ont été recommandées; la plus en vogue est celle qui procède « par vaccination antianaphylactique » et se réalise en suivant les conseils pratiques de Besredka ou de Martin.

D'autre part, la généralisation de la désalbumination des sérums permettrait, de par les beaux résultats obtenus à ce jour, d'espérer une forte diminution des accidents sériques en général, et de rendre tout à fait exceptionnels ceux que nous avons étudiés.

Quant au traitement de tels accidents, la plupart des auteurs se sont bien trouvés de l'injection lente de la solution d'adrénaline au 1000^e ou de l'autohémothérapie.

La découverte des anatoxines diphtérique et téta-

nique et la généralisation de leur emploi permettront, en ce qui concerne la diphtérie en général et le tétanos des armées en campagne, de porter un pronostic de fréquence de plus en plus bénin, par conséquent d'espérer la quasi disparition des accidents sériques.

Vu, le Doyen,

H. ROGER.

Vu, le Président,

LÉCÈNE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. LAPIÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Apert.** — Vaccins et sérums, in *Bibliothèque des Connaissances médicales*, 1922. Flammarion.
- Arloing.** — Remarque sur l'application des sérums à la thérapeutique et à la prophylaxie. *Congrès international de médecine*, 1900. (Section de Pathologie générale et de Médecine expérimentale.)
- Arthus.** — De l'Anaphylaxie à l'Immunité. Paris (Masson, 1921.)
- Ashurt.** — Tétanos. — *Rapport au V^e congrès international de chirurgie.*
- Avriagnet, Weill-Hallé et Marie.** — La diphtérie, in *Nouveau traité de médecine*, t. II. Paris Masson, 1922.
- Arloing et Durand.** — Sur l'anaphylaxie sérique croisée. — (*Rapport à la caisse des Recherches scientifiques*, 1913.)
- Babonneix.** — Sérothérapie antitétanique (*Monde médical*, 1^{er}-15 janvier 1923.)
- H. Bouquet.** — Un cas de mort post-sérothérapique. (*Monde médical*, n° 674, 15 septembre 1925.)
- Sur les accidents mortels post-sériques. (*Monde médical*, n° 678, 1^{er} décembre 1925.)
- Besredka.** — Anaphylaxie et anti-anaphylaxie. (Paris, Masson, 1918.)
- A. Broca.** — De l'utilité des injections de sérum antitétanique avant une opération complémentaire chez les blessés de guerre. (*Rapport Société de chirurgie de Paris*, 7 mai 1919, p. 732.)

- J. Camus et Gournay.** — Tétanos, in *Nouveau traité de médecine*. (Roger, Widal, Teissier, 1922, t. II.)
- Paul Carnot.** — Tétanos local et tardif après sérothérapie. Traitement par de hautes doses de sérum. — Choc-anaphylactique grave. Guérison. (*Paris médical*, 1915, t. XVII p. 541.)
- P. Courmont.** — Maladie sérique, in *Nouveau traité de médecine*, t. VII, Paris, Masson 1921.
- J. Courmont et Cordier.** — Anaphylaxie grave par 2 cures de sérum antitétanique. (*Lyon médical*, 1910, p. 957.)
- Didier et Mathieu.** — Antohématothérapie dans les accidents sériques. (*Société de médecine de Nancy*, 11 février 1924.)
- R. Doerr.** — L'anaphylaxie, in *Handbüch der Technik und Methodik der Immunitäts forschung*, de Krauss et Levadité, (Vienne, 1909.)
- Debré et Bomiet.** — *Société de Biologie*, 4 juillet 1925.
- Flogny.** — Sérothérapie antitétanique. (*Thèse Alger*, 1924.)
- Flandin.** — Accidents anaphylactiques déchainés par une injection de sérum antitétanique 6 ans après une première injection inoffensive. (*XIII^e Congrès de médecine*, 1912, vol. II, p. 120.)
- Flandin, Tzanck et Roberti.** — *Société médicale des Hôpitaux*, (28 oct. 1921.)
- Gottstein.** — Ueber Todesfälle, welche bei der anwendung des Diphtherieheilserums beobachtet worden sind. (*Therapeutische Monatshafte*, 1896, p. 269.)
- Gillard.** — Le pronostic des réactions sériques dans la sérothérapie antidiphthérique. (*Thèse de Paris*, 1919.)
- Gaston.** — *Congrès de Strasbourg*, oct. 1921.
- Hutinel et Darré.** — Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite cérébrospinale. (*Journal médical français*, 15 sept. 1910.)
- J. Haldé et Bloch.** — Choc anaphylactique dans la sérothérapie antidiphthérique. (*Société de Pédiatrie*, 11 février 1913, p. 96.)

Institut Pasteur de Paris. — Instructions sur le mode d'emploi des sérums et vaccins destinés à la médecine humaine.

Jousset. — In *Traité de médecine*, collection Sergent, t. XVII, p. 350.

— In *Monde médical*, n° 678, 1^{er} décembre 1925, p. 938.

— La Sérothérapie à doses massives et le mythe de l'anaphylaxie (*Presse médicale*, 5 août 1918.)

Joannovics. — Zum anaphylactischen Schack im Verlauf der Tetanusbehandlung, (*Bruns' Beitrage*, Bd. 105, 1917.)

Kopaczewski. — Académie des Sciences (6 juin 1921.)

— L'Antianaphylaxie (*Annales de Médecine* 1920, t. VIII.)

Lamson R. W. (Boston). — Sudden death associated with the injection of foreign substances. (*J. Amer. med. ass.*, t. LXXXI, n° 14, p. 1091, 5 avril 1924.)

H. Lemaire. — Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents sérotoxiques. (*Thèse de Paris*, 1912.)

Lesné et Besret. — Méningite cérébrospinale à méningocoques. — Sérothérapie. — Mort par anaphylaxie. (*Société médicale des Hôp. Paris*, 29 juillet 1912.)

L. Martin et Darré. — Accidents sériques observés à l'Hôpital Pasteur. (*XIII^e Congrès de médecine*, 1912.)

L. Martin. — Rapport sur les réinjections sériques. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 novembre 1915, p. 1076.)

— Sérothérapie et vaccination antitétaniques. (*Société de Chirurgie*, 3 février 1926.)

Morénas et Sédailan. — Nécessité de la sérothérapie massive à titre curatif. (*Lyon médical*, 30 novembre 1924.)

Nemmser. — Wiederholte Seruminjectionen und Ueberempfindlichkeit. (*Deutsche Med. Woche*, 1913, p. 740.)

Arn. Netter. — Les accidents consécutifs aux injections de sérum et les injections préventives de sérum antidiphthérique. (*Archives de Médecine des enfants*, oct. 1926.)

Pagniez. — Troubles et maladies déterminés par l'anaphylaxie, in *Nouveau traité de Médecine*, t. VII, Paris, Masson 1921.

- Parent.** — Sérum antitétanique et accidents sériques. (*Société de Pathologie comparée*, 6 juillet 1915.)
- Pico-César** (Buenos-Ayres). — Sur l'autosérothérapie intra-veineuse de la maladie sérique. (*Semana Medica*, n° 9 1922.)
- Péhu.** — La séro-anaphylaxie humaine. — Un mémoire in *Journal de Méd. de Lyon*, 20 février 1920.
- Péhu et Durand.** — Sur un cas de phénomène d'Arthus gangréneux après injection de sérum antidiphtérique. (*Société médicale des Hôp. de Lyon*, 6 mai 1919.)
- Etude clinique sur les phénomènes observés au cours des réinjections sériques. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, juin 1919.)
- Phénomènes cliniques observés au cours des réinjections sériques. (*Annales de médecine*, 1920, n° 3 p. 196 à 224.)
- Monographie de la séro-anaphylaxie humaine. (*Annales de médecine* 1920, n° 3 p. 255 à 264.)
- L. Ramond.** — Les accidents sériques. (*Conférences de clinique médicale pratique*, 3^e série, Vigot, éditeurs 1925.)
- Ch. Richet.** — L'anaphylaxie. (1 vol. Alcan, Paris, 1914.)
- Ch. Richet et Héricourt.** — *C. R. Académie des Sciences*, 29 oct. 1888.)
- Ch. Richet, Brodin et St-Giron.** — *Revue de Médecine*, 1920 n° 1.
- Rohmer.** — *Congrès de Médecine de Strasbourg*.
- Roux, Martin, Chailloux.** — Communication (*Congrès de Budapest*, 1894.)
- P. Thaon.** — Contribution à l'étude des états anaphylactiques en clinique. — Les accidents sérothérapiques chez l'adulte. (*XIII^e Congrès français de Médecine*, 1912, vol. II, p. 30.)
- Vaillard.** — Sérothérapie antitétanique. (In *Bibliothèque de Thérapeutique Gilbert et Carnot*, vol. XI, 1909.)
- Communication à l'Acad. de Méd. Paris. (In *Bulletin de l'Académie*, 3^e série, t. LXXVI, n° 35, p. 167, 5 sept. 1916.)

- B. Weil-Hallé et Lemaire.** — La séro-anaphylaxie clinique et expérimentale. (*Semaine médicale*, 15 sept. 1909.)
- F. Widal, Abrami, Brissaud.** — L'auto-anaphylaxie sérique. (*XIII^e Congrès de Médecine*, p. 59.)
- Chr. Zøeller et G. Ramon.** — Conditions biologiques de la vaccination antitétanique par l'anatoxine chez l'homme. (Lecture faite à l'Académie de Médecine, Séance du 2 février 1926.)
- Zøeller et Ramon.** — Les « vaccins associés ». (*Société de Biologie*, 16 janvier 1926.)
-

